

Die säurefesten Mykobakterien.

**Ihr Nachweis und ihre klinische Bedeutung in der
Urologie**

Ursula Ackermann

1961

AUS DEM UROLOGISCHEN KRANKENHAUS DER STADT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Ferdinand May

Die säurefesten Mykobakterien.

**Ihr Nachweis und ihre klinische Bedeutung in der
Urologie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Ackermann
aus Pirmasens

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:
Dekan:

Professor Dr. F. MAY
Professor Dr. Dr. H. EYER

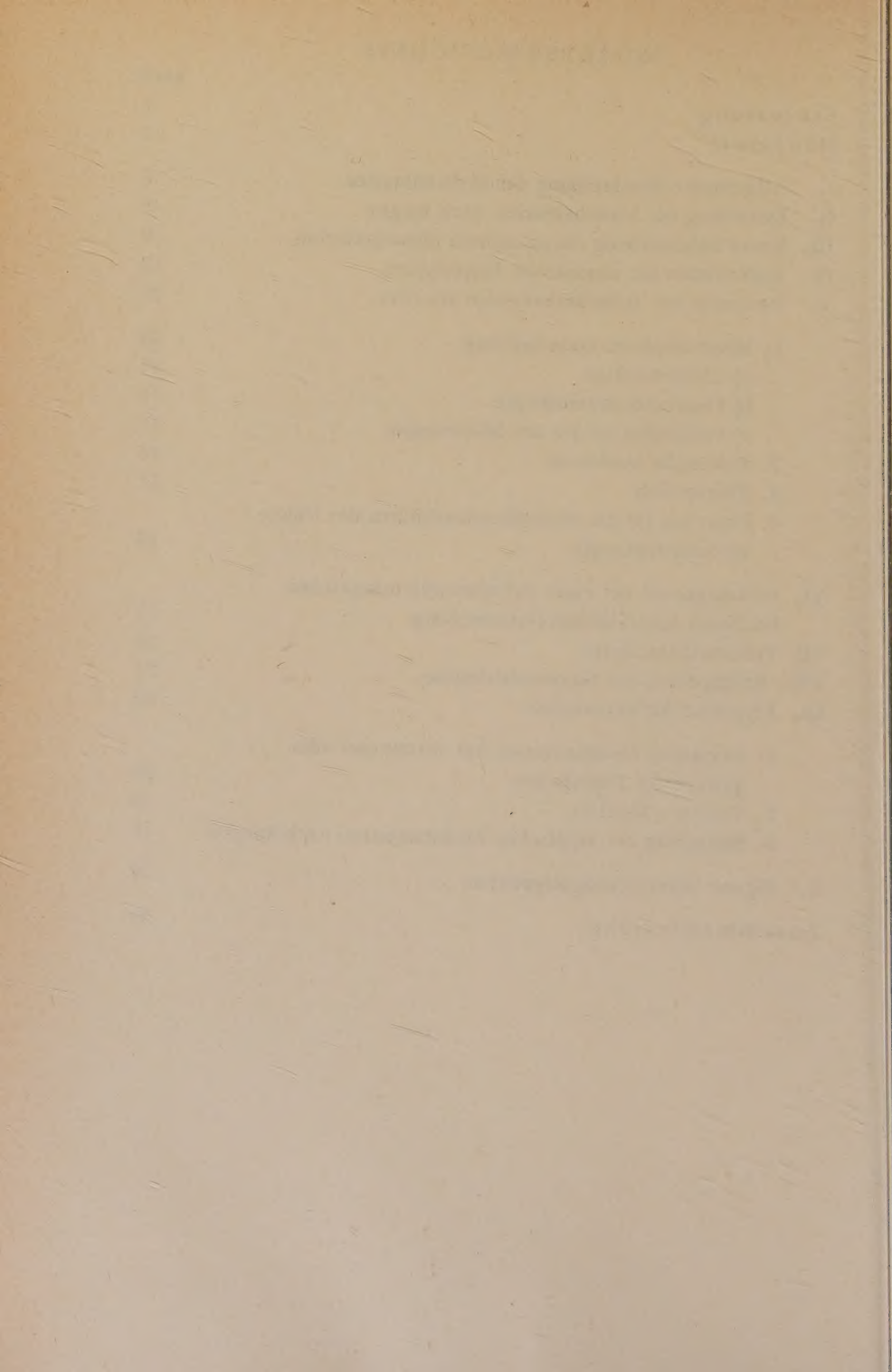
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 3. 61



MEINER MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	7
B. Hauptteil	8
I. Allgemeine Beschreibung der Mykobakterien	8
II. Einteilung der Mykobakterien nach Bergey	8
III. Kurze Beschreibung der einzelnen Mykobakterien	9
IV. Vorkommen der säurefesten Saprophyten	12
V. Nachweis der Tuberkelbakterien im Urin	15
1. Mikroskopische Untersuchung	15
a) Ziehl-Neelsen	15
b) Fluoreszenzmikroskopie	15
c) Fehlerquellen bei der Mikroskopie	16
2. Kulturelle Verfahren	18
3. Tierversuch	18
4. Ursachen für das Nichtübereinstimmen der Untersuchungsmethoden	18
VI. Fehldiagnosen bei einer auf dem mikroskopischen Nachweis beschränkten Untersuchung	19
VII. Tuberkelbakteriurie	20
VIII. Pathogenese der Nierentuberkulose	21
IX. Atypische Mykobakterien	22
1. Atypische Mykobakterien bei vermuteter oder gesicherter Tuberkulose	22
2. Yellow - Bacillus	25
3. Einteilung der atypischen Mykobakterien nach Runyon	26
X. Eigene Untersuchungsergebnisse	28
C. Zusammenfassung	32



Seit der Einführung der Tuberkulostatika und der neueren Untersuchungen über die Pathogenese der Nierentuberkulose kommt dem mikroskopischen Nachweis von säurefesten Stäbchen im Urin eine immer grössere klinische Bedeutung zu. Mit dieser Methode können wir einmal die typischen Erreger der Tuberkulose nachweisen, zum anderen die sogenannten "atypischen Mykobakterien", zu denen Keime zählen, die ein der Tuberkulose ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Einen belanglosen Befund stellen die im allgemeinen harmlosen Saprophyten dar, die durch Verunreinigung oder durch unsachgemässe Abnahme des Urins in das Untersuchungsmaterial gelangen können. Sie gehören ebenfalls in die Gruppe der säurefesten Mykobakterien und sind meistens für den Menschen apathogen. Allerdings können sie, wenn auch sehr selten, durch bisher mehr oder weniger unbekannte Ursachen in ein pathogenes Stadium übergehen (z. B. eine allgemeine Abwehrschwäche des Körpers). Durch die säurefesten Saprophyten können positive mikroskopische Befunde erhoben werden, die das Vorliegen einer Tuberkelbakteriurie vortäuschen. Eine Tatsache, die für den Patienten nicht selten verhängnisvolle Folgen haben kann.

Dieses Problem, nämlich ein gesicherter Befund, ist gerade in neuerer Zeit wieder sehr aktuell, da wir nach Möglichkeit eine Frühdiagnose anstreben; denn die Prognose der Urogenitaltuberkulose ist wesentlich günstiger geworden, seit wir durch die Behandlung mit Tuberkulostatika und durch die sogenannten konservativen Operationsmethoden in der Lage sind, die Krankheit in Schranken zu weisen oder sie sogar vollständig zu beherrschen.

Die wohl jetzt als gesichert anzusehende Tatsache, dass jede Nierentuberkulose als primäre Rindentuberkulose beginnt, bringt es mit sich, dass in diesem frühesten Stadium lediglich der Nachweis von Tuberkelbakterien im Urin einen diagnostischen Hinweis gibt. In diesem Frühstadium zeigt weder die Ausscheidungsurographie noch die retrograde Füllung einen krankhaften Befund am Nierenbeckenkelchsystem. Auch die subjektiven Beschwerden des Patienten sind keineswegs spezifisch und so eindeutig, dass sie für die Diagnosesicherung herangezogen werden können.

Da die Vermutungsdiagnose durch Kultur und Tierversuch erst nach 8 Wochen bestätigt werden kann, wird die Therapie häufig schon dann eingeleitet, wenn die Ziehl-Neelsen-Präparate wiederholt positiv ausfallen, und somit ein dringender Verdacht auf eine spezifische Erkrankung besteht. Bleiben Kultur und Tierversuch negativ und spricht das klinische Bild nicht eindeutig für eine Tuberkulose, so ist es nicht immer leicht zu entscheiden, ob bei der Urinkontrolle Laboratoriumsfehler unterlaufen sind, oder ob beim mikroskopischen Nachweis andere pathogene oder apathogene Keime vorgelegen haben.

In der folgenden Arbeit soll anhand der Literatur und aufgrund eigener klinischer Erfahrungen zu der Frage Stellung genommen werden, welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen sich aus dem Nachweis von säurefesten Stäbchen im Urin ergeben.

Alle säurefesten Stäbchen, die von Lehmann und Neumann mit dem botanischen Namen Mykobakterien belegt wurden, gehören in die Gruppe der Aktinomyces. Sie sind keine Sporenbildner. Das Mycelium ist rudimentär oder fehlt ganz. Es treten Konidien auf. Eine Färbung der Mykobakterien mit gewöhnlichen Farbstoffen ohne Erhitzen gelingt kaum oder überhaupt nicht. Der einmal aufgenommene Farbstoff ist gegenüber Entfärbungsmitteln wie Säuren, Alkohol und Laugen sehr resistent. Dieses kennzeichnende Gattungsmerkmal der Mykobakterien - nämlich ihre Widerstandsfähigkeit gegen die obengenannten Entfärbungsmittel, kurz ihre Säurefestigkeit - ist für die Bezeichnung "säurefeste Stäbchen" verantwortlich. Auf diesem Verhalten beruht auch die meist angewandte Färbemethode nach Ziehl-Neelsen, deren Grundlage von Paul Ehrlich (23) gelegt wurde. Die mit diesem Carbol-Fuchsin behandelten Stäbchen geben den Farbstoff an Säuren sehr schwer ab; das heisst sie sind säurefest. Die nicht säurefesten Keime dagegen werden entfärbt. Man beobachtet bei den Mykobakterien die mannigfaltigsten Formen, von der plumpen, kurzen, kokkenähnlichen Gestalt, bis zum langen, gerade oder leicht gekrümmten Stäbchen. Häufig sind kolbige Anschwellungen an den Enden im mikroskopischen Bild zu erkennen. Sie färben sich oft unregelmässig; das heisst, sie zeigen Farbverschiedenheiten innerhalb der Zellen (Koloration). Fast alle säurefesten Stäbchen fluoreszieren bei Behandlung mit Fluorochromen, wenn sie mit langwelligem, ultraviolettem Licht bestrahlt werden. Alle Mykobakterien sind aerob, unbeweglich und gram-positiv. Die pathogenen Stämme wachsen im Kulturversuch langsam (einige Wochen). Die im allgemeinen apathogenen Stämme, welche auch als säurefeste Saprophyten bezeichnet werden, wachsen schneller (einige Tage).

Da sich die verschiedenen säurefesten Mykobakterien im mikroskopischen Präparat nur schwer oder überhaupt nicht voneinander unterscheiden lassen, geben sie nicht selten Anlass zu Fehldiagnosen. Aus diesem Grunde sehen wir uns veranlasst, auf die einzelnen Vertreter dieser Gruppe etwas näher einzugehen.

EINTEILUNG DER MYKOBAKTERIEN NACH BERGEY (6).

1. Säurefeste Saprophyten

1. *M. phlei*
2. *M. smegmatis*
3. *M. fortuitum*
4. die sogenannten Kaltblüterbakterien
M. thamnopheos, *M. platypocilus*
M. marinum

2. Parasiten der Warmblüter

1. *M. ulcerans*
2. *M. balnei*

3. *M. tuberculosis*
 - a) Typus humanus
 - b) Typus bovinus
 - c) Typus microti
 - d) Typus avium
4. *M. paratuberculosis*
5. *M. leprae*
6. *M. lepraemurium*
7. Yellow - Bacillus

KURZE BESCHREIBUNG DER EINZELNEN MYKOBAKTERIEN.

Mykobakterium phlei.

Das *M. phlei* ist im Schmutz und Schlamm, in der Erde und auf Pflanzen weit verbreitet (34). Moeller (70) fand es zuerst auf Timotheegras (*phleum pratense*) und gab ihm danach den Namen *Timotheebacillus*. - Die *Timotheebacillen* sind gewöhnlich 1-4 μ lange und etwa 0,2 - 0,4 μ dicke Stäbchen. Wie der *Kochbacillus* weisen sie zuweilen kolbige Auftreibungen an einem oder beiden Enden auf und sind häufig leicht gekrümmt. Fadenbildungen von 2 - 3 Gliedern kommen vor, ebenso Granula, die intensiver als der Bakterienleib gefärbt sind und deren Durchmesser die Dicke des Bakteriums übertrifft (71). - Das *M. phlei* wächst bei Temperaturen von 28 - 52° C. Bei 10° C und darunter erfolgt kein Wachstum mehr. Es übersteht 60° C für 4 Stunden (6). Moeller (71) beimpfte Meerschweinchen und Kaninchen mit *M. phlei* und fand in vielen Fällen ein der Koch'schen Tuberkulose ähnliches Krankheitsbild. G. Mayer (65) und Haag (34) kamen dagegen aufgrund zahlreicher Tierversuche zu dem Ergebnis, dass zwar durch grosse Mengen injizierter Bakterien eine gewisse pathogene Wirkung im Sinne einer Fremdkörperreaktion erzielt werden kann, dass jedoch eine Infektiosität im Sinne einer Tuberkulose auszuschliessen ist.

Mykobakterium smegmatis.

Im Jahre 1885 entdeckten Alvarez und Tavel (1) im Smegma und in den Genitalien nicht tuberkulöser Menschen einen alkoholsäurefesten Saprophyten, dessen Morphologie und tinktoriell Verhalten im Mikroskop, dem der Tuberkelbakterien glich. Das *M. smegmatis* hat eine Länge von 3,0 - 5,0 μ (6). Man beobachtet sehr verschiedene Formen, solche von kurzer, plumper, kokkenähnlicher Gestalt und manchmal verhältnismässig lange, gerade oder leicht gekrümmte Stäbchen. Ein Teil der Stäbchen, besonders die langen schlanken, können gelegentlich eine Granulierung aufweisen, die sie den Tuberkelbakterien noch ähnlicher machen (15). Das *M. smegmatis* wächst bedeutend schneller als die Tuberkelbakterien. Bei 23°C ist noch ein Wachstum möglich, was für die Tuberkelbakterien unmöglich ist (17). Mehrere Autoren (4, 51, 70, 101) konnten aufgrund zahlreicher Tierversuche eine Virulenz gegenüber Laboratoriumstieren nicht nachweisen, eine Tatsache, die für

das Ausschliessen der Diagnose Urogenitaltuberkulose von grosser Bedeutung ist.

Mykobakterium fortuitum.

Das *M. fortuitum* wurde im Schmutz und bei Kaltblütern gefunden. Cruz, der es als erster beschrieb, isolierte es aus dem Inhalt von menschlichen Abscessen. Wells und Mitarbeiter (102) fanden bei einer Frau im Eiter einer Halslymphdrüse säurefeste Stäbchen mit den Eigenschaften des *M. fortuitum*. Andere Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden, weshalb das *M. fortuitum* für die Krankheit verantwortlich gemacht wurde. Es sollte daher vielleicht besser in die atypische Gruppe eingeordnet werden (69). - Die Länge der Bakterien schwankt zwischen 1,0 - 3,0 μ . Man findet kurze, kokkoide Formen und lange schlanke Stäbchen. - Das *M. fortuitum* wächst von 28° C bis 35° C. Bei 52° C erfolgt kein Wachstum mehr. Nach einem Erhitzen auf 60° C über die Dauer von 4 Stunden ist ein weiteres Wachstum unmöglich. - In den Lymphdrüsen und Nieren von Mäusen, Meerschweinchen, Affen, Hasen und Rindern können lokale Läsionen hervorgerufen werden (6).

Mykobakterium ulcerans.

Das *M. ulcerans* wurde von Mac Callum, Tolhurst, Buckle und Sissons (63, 13) in einem Landbezirk Australiens bei 6 Patienten mit nekrotisch ulcerösen Hautveränderungen an der unteren Extremität isoliert. Die Lokalisation der Krankheitsherde kann durch das Temperaturoptimum zwischen 30 - 35° C erklärt werden. Unter 24° C und über 40° C ist das Bakterium zu einem weiteren Wachstum nicht mehr fähig. In der Morphologie ist es dem Kochbacillus sehr ähnlich. Seine Länge beträgt durchschnittlich 3 - 6 μ , die Dicke liegt zwischen 0,2 - 0,35 μ . Die Ränder laufen mehr oder weniger parallel, die Enden sind abgerundet. Sie können isoliert oder in kleinen Gruppen zusammenliegen. Eine Krümmung der Stäbchen konnte öfters beobachtet werden. Nicht selten ordnen sie sich in Palisaden an. Kettenbildung ist nicht beobachtet worden (36). - Während Meerschweinchen, Hasen, Geflügel und Eidechsen resistent sind, können Ratten und Mäuse experimentell infiziert werden (6).

Mykobakterium balnei.

Von 70 Kranken mit chronisch ulcerösen Läsionen - meist am Ellenbogen - konnten Norden und Linell (74) in 4 Fällen ein alkohol-säurefestes Bakterium, das *M. balnei*, nachweisen und züchten. Die meisten Patienten geben in der Anamnese an, kurz vorher in einem Teich gebadet zu haben. In dem Wasser und auf den Wänden desselben wurden die gleichen Keime gefunden. - Das *M. balnei* ist 1,5 - 2,5 μ lang und 0,2 - 0,4 μ breit. Es überlebt 45° C für die Dauer von 30 Minuten, während es in einer Hitze von 56° C innerhalb 10 Minuten abgetötet wird. - Meerschweinchen, Hasen, Mäuse und Hamster können experimentell infiziert werden. Nach der Inokulation entwickeln sich bei diesen Tieren meist ulceröse Läsionen und Abscesse im Bereich des Skrotums. Hühner und Schildkröten zeigen keine experimentelle Pathogenität. Frösche gehen nach einer Injektion von 10 mg in 2-3 Wochen zugrunde (36).

M. tuberculosis, Typus humanus.

Das im Jahre 1882 von Robert Koch entdeckte *M. tuberculosis, Typus humanus*, ist der Erreger der menschlichen Tuberkulose. Die Tuberkelbakterien sind $1,5 - 4 \mu$ lange und etwa $0,4 \mu$ dicke Stäbchen, die häufig eine leichte Krümmung aufweisen. Im Innern der Keime sind teils unfärbbare Vakuolen, teils eigentümliche Gebilde gefunden worden, die mit Carbol-Fuchsin eine besonders intensiv rote Farbe ergeben (Körnelung) (54). Die Tuberkelbakterien sind, wenn sie in grossen Mengen auftreten, oft bündelartig angeordnet. Kommen in dem tuberkulösen Gewebe Riesenzellen vor, dann liegen die Tuberkelbakterien vor allem im Innern dieser Zellen. (45). Sie sind wie alle Vertreter der Mykobakterien unbeweglich, aerob, säurefest und gram-positiv. - Zwischen $30 - 41^{\circ} \text{C}$ vermögen sie zu wachsen. Das Temperaturoptimum liegt bei $37 - 38^{\circ} \text{C}$ (46). - Die Tuberkelbakterien sind ausser für den Menschen noch für Affen, Hunde und Papageien pathogen. Eine experimentelle Pathogenität besitzen sie in besonders hohem Masse für Meerschweinchen; daneben können Rinder, Schweine, Pferde und Kaninchen (6), sowie Katzen (46) experimentell infiziert werden. Resistent sind Ziegen, Ochsen und Geflügel (6).

M. tuberculosis, Typus bovinus.

Das *M. bovis* ist der Erreger der Rindertuberkulose. Die bovinen Bakterien zeigen eine kürzere und plumpere Form als die des *Typus humanus*. Das Temperaturoptimum für den Kulturversuch liegt bei 37°C . - Nicht selten kommt es durch eine Milchinfektion zu einer Übertragung des Keimes auf den Menschen. Auch Affen, Ziegen, Schafe, Schweine, Papageien, Kakadus und möglicherweise einige Raubvögel können von ihm befallen werden. Experimentell zeigt es eine grosse Pathogenität für Hasen und Meerschweinchen. Weniger pathogen ist es für Hunde, Pferde, Ratten und Mäuse, für Geflügel dagegen überhaupt nicht (6).

M. tuberculosis, Typus microti.

Bei tuberkulös erkrankten Feldwühlmäusen wurde das *M. microti* isoliert. Die Bakterien zeigen in Kulturen durchschnittlich eine Grösse von $0,4 - 2,5 \mu$, im Gewebe $0,4 - 3,6 \mu$. Es ist auf Meerschweinchen, Hasen und Rinder übertragbar, wo es Lokalinfectionen hervorruft (6).

M. tuberculosis, Typus avium.

Der Erreger der Geflügeltuberkulose ist das *M. avium*. Es gleicht dem *Typus humanus* weitgehend, jedoch findet man gelegentlich etwas längere und schlankere Stäbchen. - Das Wachstumsoptimum liegt bei 40°C . - Das *M. avium* ist für Tauben und andere Vögel pathogen, ebenso für Mäuse, Hasen und Schweine. Für Ochsen, Ziegen, Affen, Katzen und Hunde ist es apathogen (6). Die Übertragung auf den Menschen ist umstritten. Gardborg (28) berichtet über einen Fall, bei dem durch Tierversuch, Kultur, Resistentprüfung und Pirquet'sche Probe eindeutig eine aviäre Tuberkulose beim Menschen diagnostiziert wurde.

M. paratuberculosis (Johne's Bacillus).

Der Johne's Bacillus wurde aus der Eingeweidemucosa von Rindern isoliert, die an einer chronischen Diarrhoe litten. Die Züchtung des M. paratuberculosis ist äusserst schwierig. Es wächst in Erstkulturen nur auf Medien, denen tote Bakterien zugefügt sind. Der Johne's Bacillus ist plump, 1 - 2 μ lang, meist gleichmässig gefärbt. Die längeren Formen zeigen gelegentlich abwechselnd gefärbte und ungefärbte Segmente. Bei Rindern, Schafen und Ziegen kann man experimentell eine der Johne's'schen Krankheit ähnliche Infektion hervorrufen. Meerschweinchen, Ratten, Hasen und Mäuse sind resistent (6).

Mykobakterium leprae.

Das M. leprae war das erste Bakterium, das als Ursache einer menschlichen Krankheit - des Aussatzes - erkannt wurde. Die Leprabakterien sind 0,3 - 0,5 μ dicke und 1 - 8 μ lange Keime mit parallelen Seiten und abgerundeten Enden. Sie sind meist gleichmässig gefärbt, manchmal auch gekörnt. Eine Züchtung in vitro ist bis heute nicht gelungen, ebensowenig eine experimentelle Übertragung auf Mensch oder Tier (6).

Mykobakterium lepraemurium.

Das M. lepraemurium ruft bei Ratten eine epidemische Krankheit hervor. Der Erreger ist 3 - 5 μ lang. Die Stäbchen sind manchmal etwas gekrümmt und die Enden leicht abgerundet. Bei der Färbung zeigen sie öfters eine Granulierung (95). Wie das Menschenleprabakterium konnte auch dieser Keim nicht in vitro gezüchtet werden, dagegen kann er experimentell auf Ratten, Mäuse und Haustiere übertragen werden (6).

Yellow-Bacillus. (M. Kansaii)

Der Yellow-Bacillus sei hier der Vollständigkeit halber angeführt, wird jedoch erst in einem späteren Kapitel eingehend beschrieben.

VORKOMMEN DER SÄUREFESTEN SAPROPHYTEN.

Die säurefesten Saprophyten sind in der Natur weit verbreitet. Ihre Entdeckung geschah fast immer auf der Suche nach Tuberkelbakterien und ihren Infektionsquellen im Rahmen epidemiologischer Forschungen.

Die zuerst bekannt gewordenen säurefesten Saprophyten, die Smegmabakterien, fand man bei der Nachprüfung der von Lustgarten (60) beschriebenen "Syphilisbacillen". Die beiden französischen Forscher, Alvarez und Tavel (1), und unabhängig von ihnen Matterstock entdeckten, dass diese angeblichen Syphilisbacillen auch im Smegma des Präputialsackes, zwischen den grossen und kleinen Labien und den Analfalten von gesunden, nicht syphilitischen Menschen nachzuweisen sind. Gleichzeitig stellten sie eine weitgehende Ähnlichkeit der Smegmabakterien, sowohl in Form und Grösse als auch in der Farbreaktion, mit den Tuberkelbakterien fest.

Herr (40) bezeichnet die Ackererde als Hauptfundgrube der tuberkelbakterien-

ähnlichen Stäbchen. Er nahm daraufhin an, dass sie auch auf solchen Gegenständen anzutreffen seien, die mit Erde in Berührung kommen. So fand er derartige Bakterien auf Gräsern, Timotheesamen, auf Getreidekörnern und im Heustaub und wies sie im Kulturversuch nach. Zu dem gleichen Resultat kamen Kersten (45) und Georg Mayer (65).

Eine weitere ergiebige Fundgrube ist das Leitungswasser. So konnten Schem und Dold (90) in Wasserhähnen und -Schläuchen von 5 verschiedenen Laboratorien diese Mikroorganismen färberisch nachweisen. T. M. Odru und H. Bieto (76), Vera Lester (55), Eichbaum (25) und M. Neisser (73), um nur einige zu nennen, bestätigten diese Ergebnisse. Die beiden Letztgenannten vermuten, dass die Keime letztenendes aus dem Erdboden stammen; eine Vermutung, die um so wahrscheinlicher ist, wenn man den Weg des Leitungswassers berücksichtigt.

Der Nachweis von säurefesten Stäbchen im Wasser berechtigt uns anzunehmen, dass überall, wo sich Leitungswasser befindet, eine Verunreinigung mit diesen Stäbchen gegeben ist. Eichbaum (24) konnte im Mundspülwasser, in alten Zahnbürsten, in der Ellenbeuge und Kniekehle diese Mykobakterien nachweisen und zum Teil auch züchten. Er beimpfte auch Nährböden mit Zimmerstaub und fand eine grosse Anzahl säurefester Saprophyten.

Weitgehende Untersuchungen über die Verbreitung der Mykobakterien stellte Haag (34) an. In 90 Fällen konnte er sie nur 18 mal nicht nachweisen; 34 mal fand er sogar mehrere Arten. Er untersuchte Erde und Wasser verschiedener Herkunft, Tiermist, Moos, Timotheegras, Flechten, Algen, Butter, Milch und noch einiges mehr. Er züchtete die einzelnen Stämme und untersuchte sie auf ihre Tierpathogenität, die negativ ausfiel. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass Petri (79) und Rabinowitsch (82, 84) bei der Suche nach Tuberkelbakterien in Milch und Butter tuberkelbakterienähnliche Stäbchen nachwiesen und züchteten; ein Befund, der durch eingehende Untersuchungen von Herr und Beninde (41) sowie A. Moeller (70) untermauert wurde.

Betrachten wir nämlich den Erdboden als Ausgangspunkt, so gelangen die säurefesten Saprophyten in das Wasser oder auf Pflanzen und von dort in den Darm des Weideviehs, den sie dank ihrer grossen Widerstandsfähigkeit ungeschädigt verlassen können (72). Die Möglichkeit der Milchinfektion ist somit verständlich und damit das Vorkommen der säurefesten Saprophyten in der Butter geklärt.

Über das Vorkommen von säurefesten Stäbchen auf der Körperoberfläche und in den Körpersekreten des Menschen berichtet Laabs (50) ausführlich. Er prüfte mikroskopisch 630 Trockenpräparate auf das Vorhandensein dieser Keime. Es gelang ihm unter anderem aus dem Cerumen, dem Mund-, Augen- und Nasenwinkelsekret, dem Zungen- und Zahnbelag sowie aus dem Zwischenzehensekret säurefeste Saprophyten im Präparat nachzuweisen. Besonders interessant dürften seine Harnsedimentuntersuchungen sein, die er bei 4 Patienten durchführte, bei denen kein Verdacht auf irgend einen tuberkulösen Herd bestand. Er fertigte je 3 Präparate an. Eine Verunreinigung des Harns mit den umliegenden Teilen der Harnröhrenöffnung wurde sorgfältig vermieden. In 3 Fällen wies er, wenn auch meist nicht zahlreich, so doch

immer wenigstens einen oder auch mehrere intensiv rote Bakterien nach, die den Tuberkelbakterien zum Verwechseln ähnlich sahen. Laabs schreibt dazu:

"Die erhaltenen Befunde dürften insofern von Interesse sein, als sie geeignet sind, auf die Exaktheit und Zuverlässigkeit der heute gebräuchlichen Methode des Tuberkelbakteriennachweises zu diagnostischen Zwecken bei Urogenitalerkrankungen, ein eigentümliches Licht zu werfen."

Karlinski (44) gelang es bei 235 Untersuchten 19 mal, säurefeste Stäbchen aus dem Nasenschleim sowohl im Mikroskop als auch im Kulturversuch nachzuweisen.

Marzinowsky (64) untersuchte, meist an Leichen, den Inhalt von Mandelkrypten und fand unter 12 Fällen 5 mal Bakterien, die dem Koch-Bacillus sehr ähnlich waren. Auch im Sputum wurden häufig säurefeste Stäbchen festgestellt (78, 83, 7, 64). Bell und Riemensnider (5) konnten aus Magenspülungen und Sputum positive Kulturen von atypischen Stäbchen anlegen.

Die eigentliche Domäne der säurefesten Mykobakterien sind nach Bunge und Trautenroth (15) die äusseren Genitalien. Sie fehlen fast nie in der Corona glandis und kommen am Skrotum sowie zwischen Skrotum und Oberschenkel sehr häufig vor.

Als ergiebigste Fundgrube geben sie die weiblichen Genitalien an, vor allem die Falte zwischen Labium maior und minor. Hier konnten sie die Stäbchen fast in jedem Falle und bei Personen jeden Alters nachweisen. Ausserdem fanden sie sie in der Furche zwischen Labia maiora und Oberschenkel, im Vestibulum vaginae, viel seltener dagegen im Orificium externum urethrae und im untersten Ende der Urethra. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Rolly (86). Schuster (92) konnte in den Vulvaabstrichen aller von ihm untersuchten Frauen Smegmabakterien nachweisen.

Bent und West (8) isolierten aus dem ihnen routinemässig zugesandten Untersuchungsmaterial in 7% der Fälle aus den Vaginalabstrichen und in 6% der Fälle aus dem Urinsediment Smegmabakterien. Sie wiesen durch Tierimpfungen und Kulturen nach, dass es sich nicht um Tuberkelbakterien gehandelt hat. - Jameson (43) stellte fest, dass das Vorkommen von nicht tuberkulösen säurefesten Stäbchen im Urin, bei Frauen 2 mal so häufig ist als bei Männern. Bei Letzteren handelt es sich in 66% der Fälle um echte Tuberkelbakterien, während dies bei den Frauen nur in 26,6% der Fall ist. - V. Lester (55) berichtet über Untersuchungen, die in 5 aufeinanderfolgenden Jahren durchgeführt wurden. Es handelte sich um 26343 Proben von Magensaft, Sputum, Pleuraexudat, Urin und sonstiges Material. 130 Stämme von säurefesten Saprophyten wurden dabei nachgewiesen und gezüchtet. Die häufigste Fundgrube war der Magensaft mit 57,7%. Im Harn wurden in 24 Fällen säurefeste Saprophyten nachgewiesen, im Sputum 13 mal. Der Rest verteilte sich auf Pleuraexudat und sonstiges Untersuchungsmaterial.

Alle diese Angaben über das Vorkommen der säurefesten Saprophyten mögen zeigen, wie weitverbreitet diese Keime sind und wie leicht es daher zur Verunreinigung der mikroskopischen Präparate und somit zu Fehldiagnosen kommen kann.

NACHWEIS DER TUBERKELBAKTERIEN IM URIN.

Zum Nachweis von Tuberkelbakterien im Urin stehen uns 3 Methoden zur Verfügung: die mikroskopische Untersuchung, die kulturellen Verfahren und der Tierversuch.

1. Mikroskopische Untersuchung.

Der Nachweis von Tuberkelbakterien im Urin ist nicht ganz leicht, da sich die häufig nur spärlich vorhandenen Bakterien über eine grosse Flüssigkeitsmenge verteilen. Um bessere Ergebnisse zu erzielen müssen die Tuberkelbakterien angereichert werden. Dies geschieht meist mit der Zentrifugiermethode. O. Sievers (94) gibt als Verbesserung dieses Verfahrens die Präcipitation mit 10%igem Eisensulfat an. Eine weitere Möglichkeit der Anreicherung besteht in der Membranfiltration mit dem Zygmondy-Filter, was von zahlreichen Autoren vertreten wird (32, 91, 49, 16, 99). Was den Nachweis von Tuberkelbakterien im Urin betrifft, so sind wir nicht überzeugt, dass durch die Präcipitation oder die Membranfiltration bessere Ergebnisse erzielt werden können. Daher bevorzugen wir an unserer Klinik folgende Methode:

Nach dem Zentrifugieren der Harnproben in geschlossenen Röhrchen bei mindestens 3000 Umdrehungen pro Minute, wird das Sediment auf neue, unbenutzte Objektträger ausgestrichen. Daraufhin wird das Präparat an der Luft getrocknet und unter Erhitzen fixiert.

Die anschliessende Färbung der Präparate führen wir nach Ziehl-Neelsen aus: Bedecken der einzelnen auf einer Färbebank liegenden Objektträger mit konzentrierter Ziehl'scher Karbolfuchsinlösung. 2 Minuten erhitzen bis zur Dampfbildung (Bunsenbrenner), abkühlen lassen, Wasserspülung. Entfärben mit 3%igem Salzsäurealkohol bis keine Farbe mehr abläuft, Wasserspülung, kurz nachfärben mit 10-fach verdünnter, wässriger Methylenblaulösung. Vorsichtig abspülen, trocknen lassen.

Da diese Methode auf der Säurefestigkeit der Tuberkelbakterien beruht, fällt sie auch für alle anderen Keime der grossen Gruppe der Mykobakterien positiv aus. Dadurch wird verständlich, dass die Ergebnisse immer mit Vorsicht bewertet werden müssen. Bei der Urogenitaltuberkulose spielt als Fehlerquelle hauptsächlich das *M. smegmatis* eine grosse Rolle (20, 104). In früherer Zeit wurde daher immer wieder versucht ein Färbeverfahren zu entwickeln, durch welches diese Keime einwandfrei differenziert werden können; so unter anderem durch Grethe (31), Bunge und Trautenroth (15), Pappenheim (78), Lindemann (58), Bender (7) und Gasis (29). Es ist jedoch mit keinem der angewandten Verfahren gelungen, die Keime mit Sicherheit voneinander zu trennen.

Einen weiteren Fortschritt für den Tuberkelbakteriennachweis brachte die Einführung der Fluoreszenzmikroskopie in die bakteriologische Diagnostik durch Hagemann (35) im Jahre 1937. Dies wird von Hemlep (38), Degommier (17), Luz und Meding (61), Levaditi und Mitarbeitern (56) und vielen anderen anerkannt. Auch in unserer Klinik wird neben der Ziehl-Neelsen-Färbung die Fluoreszenzmik-

roskopie durchgeführt; und zwar nach der Methode von Hagemann-Hermann (39):

Phenol-Auramin-Färbung nach Hagemann-Hermann.

1. Phenol-Auramin-Lösung erhitzen bis zur beginnenden Blasenbildung; danach 5 Minuten einwirken lassen (2 mal)
2. Wasserspülung
3. Entfärben mit 70%igem Brennspritus mit 3% HCl (15-20 sec.) bis Präparat entfärbt ist
4. Wasserspülung
5. 1 %ige Kaliumpermanganatlösung 5 sec. einwirken lassen
6. Wasserspülung
7. Methylenblau 1 sec.
8. Wasserspülung

Auch mit dieser Methode ist es nicht möglich, die säurefesten Stäbchen sicher voneinander zu trennen.

Luz und Meding (61) prüften die Leistungsfähigkeit des Ziehl-Neelsen-Präparates gegenüber der Fluoreszenzmikroskopie. Sie untersuchten 1000 Patienten und bekamen (nach Anreicherung) bei Ziehl-Neelsen 172 positive Ergebnisse, bei der Fluoreszenzmikroskopie 234, also 62 mehr.

Hemlepp (38) gibt folgende Vorteile der Fluoreszenzmikroskopie gegenüber dem Ziehl-Neelsen-Präparat an:

1. Die Tuberkelbakterien erscheinen grösser als bei Ziehl-Neelsen.
2. Auf dem dunklen Grund sind die Stäbchen leichter zu erkennen.
3. Es genügt die Beobachtung im Trockenfeld. (keine Ölimmersion).
4. Die Durchmusterung der Präparate erfolgt 2-3 mal schneller als bei Ziehl-Neelsen.

Fehlerquellen bei der Mikroskopie.

Vielfältig sind die Fehler und Irrtumsmöglichkeiten, die bei der Herstellung eines mikroskopischen Präparates entstehen können. Deshalb müssen zahlreiche Vorsichtsmassnahmen beachtet werden, um diese nach Möglichkeit auszuschalten.

Bei der Urogenitaltuberkulosedagnostik ist als erstes die unsachgemässe Abnahme des Urins zu nennen. Durch das häufige Vorkommen von Smegmabakterien in den äusseren Genitalien, kann das Untersuchungsmaterial leicht mit diesen Keimen in Berührung kommen. Bunge und Trautenroth (14) berichten von 7 Patienten, bei denen der durch Miktion gewonnene Harn immer Smegmabakterien enthielt, und zwar in erheblicher Menge, während im Katheterurin in keinem dieser Fälle solche Keime aufgefunden wurden, obwohl man diese Präparate besonders sorgfältig durchgemustert hatte. Schuster (92) fand in 24 spontan gelassenen Urinen von Schwangeren und Wöchnerinnen 6 mal reichlich Smegmabakterien; die Katheterurine enthielten keine säurefesten Stäbchen. Rolly (86) dagegen wies trotz vorsichtiger Katheterisierung in einigen Urinen Smegmabakterien nach, jedoch bedeutend seltener und in geringerer Menge. Deshalb sollte, um eine Verunreinigung mit Smegmabakterien nach Möglichkeit auszuschliessen, Katheterurin verwen-

det werden.

Auch den Sammelurinen stehen wir skeptisch gegenüber. Nicht nur deshalb, weil sie nicht mit dem Katheter entnommen wurden, sondern weil die Sammelgefäße durch langes Stehen in Krankenzimmern und Aborten Verunreinigungen und Staubeinwirkungen ausgesetzt sind. Desgleichen besteht eine grosse Gefahr in der wiederholten Benutzung solcher Gefäße, da die üblichen Glassorten sich nur schwer desinfizieren lassen und daher noch Tuberkelbakterienreste von einer früheren Untersuchung vorhanden sein können. Aufgrund dieser Gefahren ist es nicht sehr vorteilhaft 24-Stunden-Sammelurin zu verwenden, zudem dieser nach Ross (88) keine wesentlich besseren Ergebnisse liefert als der Morgenurin.

Neben diesen Fehlerquellen gibt es noch andere, die durch eine nicht sachgemässe Herstellung des mikroskopischen Präparates bedingt sind. O. Rosenbach (87) lehnt die Benutzung von Objektträgern oder Deckgläsern ab, die schon früher zur Anfertigung von Präparaten aus tuberkulösem Sputum oder Urin verwendet wurden. Denn trotz gründlicher Reinigung können noch Bakterien vorhanden sein. Ebenso muss unbedingt von einer wiederholten Benutzung der Farblösungen abgeraten werden. In der Lösung können sich von früheren Untersuchungen noch Tuberkelbakterien befinden, die sich dann mit der Farbe auf das neue Präparat niederschlagen. In diesem Zusammenhang sei noch auf die Verwendung von Leitungswasser für die Herstellung von Färbeflüssigkeiten hingewiesen, die zu falschen Ergebnissen führen kann. T. M. Odru und H. Bieto (76) berichten über Befunde, die bei Antiforminanreicherung von Sputum, bei Antiforminverdünnung mit Leitungswasser, erhoben wurden. Sie fanden fast in jeder Probe massenhaft säurefeste Stäbchen, auch im Sputum völlig gesunder Patienten. Bei ihren Nachforschungen konnten sie im Leitungswasser und an Wasserhähnen säurefeste Mykobakterien nachweisen, die morphologisch nicht von Tuberkelbakterien zu unterscheiden waren.

Durch ein zu starkes Erhitzen des mit Karbolfuchsin bedeckten Objektträgers können sich Farbkristalle niederschlagen, die den säurefesten Stäbchen täuschend ähnlich sehen. Freilich wird der Erfahrene an der scharfen Begrenzung und dem helleren Farbton das Vorliegen von Kristallen erkennen.

Auch bei einer ungenügenden Entfärbung des Präparates können manchmal Pilze und andere Bakterien, die nicht in die Gruppe der säurefesten Mykobakterien gehören, die rote Farbe beibehalten. Benutzt man eine alte, rotstichige Methylenblaulösung zur Nachfärbung, so ist es möglich, dass zufällig stäbchenförmiger Detritus angefärbt wird und zur Täuschung führt. Befinden sich im Präparat lipoidhaltige Bestandteile, welche die Karbolfuchsinfarbe bzw. das Phenolauramin fest adsorbieren und nach Behandlung mit salzsaurem Alkohol nicht loslassen, so können auch dadurch Fehler bedingt sein. (z.B. Erythrozytenmembranen).

Zum Abschluss sei noch kurz auf Vera Lester (55) verwiesen, die für die routinemässigen Laboratoriumsuntersuchungen folgende Vorsichtsmassnahmen angibt, um Fehlerquellen durch Verunreinigungen nach Möglichkeit zu vermeiden: alle Dinge, die dem Kontakt der Proben ausgesetzt sind, wie Reagensgläser, Schläuche, Deck-

gläser, Stöpsel usw., sollten stets vor Gebrauch sterilisiert werden. Die Reagensgläser sollten beim Zentrifugieren, bei der Homogenisierung und bei anderen Behandlungen mit einem Gummistöpsel verschlossen werden, der nur dann entfernt werden sollte, wenn es die Untersuchung unbedingt erforderlich macht.

2. Kulturelle Verfahren.

Das durch Zentrifugieren gewonnene Harnsediment wird mit 8,8%iger Trinatriumphosphatlösung (12) überschichtet und mit einem sterilen Glasstäbchen aufgerührt, um die unspezifische Begleitflora abzutöten. Das Sediment wird nach 8 - 10 stündiger Aufbewahrung bei einer Temperatur von 37° C zentrifugiert, mit Sörrensen-Puffer von pH 7,0 neutralisiert und nach nochmaligem Zentrifugieren auf 3 feste Nährböden verimpft. Wir verwenden dafür ein Röhrchen Löwenstein-Jensen-Eiernährboden (59) mit und eins ohne Glycerin und einen Penicillin-Blutagar-Nährboden nach Tarshis (97). Die Bebrütung dauert 8 Wochen bei 37° C. Die erste Kontrolle wird spätestens nach 7 Tagen durchgeführt und dann wöchentlich wiederholt, so dass schnell wachsende Mykobakterien auf jeden Fall festgestellt werden können. Bei den als verunreinigt auszuscheidenden Kulturen werden mikroskopische Präparate angefertigt, um atypische Mykobakterien auszuschliessen.

3. Tierversuch.

Die Harnproben werden wie zur Kultur vorbehandelt. Die Sedimente werden mit Puffer neutralisiert, mit wenig steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und tuberkulin-negativen Meerschweinchen subcutan verimpft. Der erste Befund wird nach 8 Wochen mit Hilfe der Tuberkulinprobe und der Drüsenpalpation erhoben; der zweite, das Sektionsergebnis, wird nach 12 Wochen ermittelt. Liegen positive Sektionsbefunde vor, so werden diese durch färberischen Nachweis der Tuberkelbakterien, bzw. histologische Untersuchung oder Tb-Kultur bestätigt.

4. Ursachen für die Nichtübereinstimmung der Untersuchungsmethoden.

Bei einer offenen Uro-Tuberkulose stimmen im allgemeinen die einzelnen Untersuchungsergebnisse überein. Differieren die Laborbefunde untereinander oder gegenüber dem klinischen Krankheitsbild, so kommen vielerlei Ursachen dafür in Betracht.

Zunächst können abgestorbene Tuberkelbakterien zwar färberisch nachgewiesen werden, aber eine negative Kultur und einen negativen Tierversuch ergeben. Daneben gibt es Keime, die durch die Vorbehandlung mit Trinatriumphosphat für den Nachweis in Kultur und Tierversuch zugrunde gehen, deren Säurefestigkeit jedoch für die mikroskopische Feststellung ausreicht. In diese Gruppe gehört ein grosser Teil der säurefesten Saprophyten. Andererseits kann es vorkommen, dass Tuberkelbakterien von Natur aus oder durch irgendwelche Schädigungen gegenüber Säuren und Laugen weniger resistent sind. Die INH-resistenten Stämme,

z.B. können aufgrund ihres Katalasemangels durch die Einwirkung von Wasserstoff-superoxyd in Körperflüssigkeiten geschädigt werden und ziemlich rasch absterben (67). Die Tatsache, dass atypische Mykobakterien ebenfalls einen mikroskopisch positiven Befund mit negativem Kultur- und Tierversuch ergeben können, zwingt uns dazu, durch Veränderung der Versuchsbedingungen in Kultur und Tierversuch diese Keime auszuschliessen oder zu bestätigen.

Stimmen Kultur und Tierversuch nicht überein, so können unterschiedliche Versuchsbedingungen dafür verantwortlich gemacht werden, wie z.B. eine verschiedenen grosse Impfdosis oder eine verschiedene Vorbehandlung der Keime. Andererseits gibt es Stämme, vor allem die bovinen (10), die auf künstlichen Nährböden wenig oder gar nicht wachsen und lediglich einen positiven Tierversuch ergeben. Wieder andere Stämme besitzen eine mangelnde Virulenz für das Versuchstier, führen jedoch zu einer positiven Kultur. Diesen Fall konnten wir in unserer Klinik in den letzten 3 Jahren 2mal beobachten. Es gelang uns nämlich, humane Tuberkelbakterienstämme zu züchten, die für Meerschweinchen avirulent waren, jedoch beim Menschen eine Nierentuberkulose verursacht hatten, die operativ behandelt und darauf histologisch nachgewiesen wurde.

FEHLDIAGNOSEN BEI EINER AUF DEM MIKROSKOPISCHEN NACHWEIS BESCHRÄNKTEN UNTERSUCHUNG.

Wie wichtig es ist, den Nachweis von Tuberkelbakterien nicht nur auf die mikroskopische Untersuchung zu beschränken, sondern in jedem Falle für die Bestätigung der Diagnose Kultur und Tierversuch anzuschliessen, soll an folgenden Beispielen bewiesen werden.

Von einer Patientin, bei der im Sputum eine grosse Menge säurefester Stäbchen gefunden wurde, worauf man die Diagnose Lungentuberkulose stellte, berichtet A. Pappenheim (78). Die Patientin kam ad exitum. Der Sektionsbefund ergab keinen Anhalt für Tuberkulose.

E. Hedvall (37) beschreibt das Schicksal zweier Patientinnen, die wegen der Fehldiagnose Lungentuberkulose im Sanatorium behandelt wurden, wo sie ständig in Gefahr waren, mit Tuberkelbakterien infiziert zu werden.

H. Kreiblich (48) warnt vor falschen Diagnosen, bei der mikroskopischen Zervixsekretuntersuchung bei Verdacht auf Genitaltuberkulose. Es könnten sehr leicht Verwechslungen mit dem Mykobakterium smegmatis auftreten.

Von einem Patienten, dem wegen angeblicher Nierentuberkulose eine Niere extirpiert wurde, berichten Mendelsohn und Leyden (68). Bei der cystoskopischen Untersuchung wurde festgestellt, dass die eine Uretermündung sich periodisch öffnete und klaren Urin entleerte, während die andere ständig klaffte und in kontinuierlichem Strom trübe, eiterähnliche Flüssigkeit abfliessen liess. Im Urin fanden sich Bakterien, die für Tuberkelbakterien gehalten wurden und zur Diagnose Tuberkulose führten. Bei der Operation fand man jedoch das Bild einer fortgeschrittenen Steinmiere. Bunge und Trautenroth (15) beschreiben einen anderen Fall, bei dem differential-

diagnostisch ebenfalls eine Nierentuberkulose zur Debatte stand. Nach subcutaner Injektion von 1 mg Tuberkulin kam es zum Temperaturanstieg. Sehr auffällig war, dass, vom Tage der Injektion an im Harn grosse Mengen säurefester Stäbchen vom Aussehen der Tuberkelbakterien gefunden wurden. Es war kein krankhafter Lungenbefund zu erheben; die Operation ergab keinen Anhalt für eine Tuberkulose. Es handelte sich um eine Steinniery mit den sich daran anschliessenden Veränderungen im Sinne einer aufsteigenden Pyelonephritis.

Deist (19) schildert die Krankengeschichte eines 13jährigen Jungen, der an offener Lungentuberkulose litt. Der Urin enthielt pathologische Bestandteile, und der Junge klagte über Beschwerden im Urogenitaltrakt. Die Cystoskopie ergab einen krankhaften Befund der rechten Niere. Die Blauausscheidung war rechts nach 15 Minuten noch nicht vorhanden. Der gefärbte Urinsedimentausstrich war auf "Tuberkelbakterien" positiv. Es wurde die Diagnose Nierentuberkulose gestellt, und die rechte Niere entfernt. Die Untersuchung ergab einen kirschgrossen Uratstein und Zeichen einer Pyelitis, ohne dass die Niere wesentlich geschädigt war. Eine Nierentuberkulose konnte nicht nachgewiesen werden. Deist hielt die im mikroskopischen Präparat gefundenen säurefesten Stäbchen für Tuberkelbakterien und tritt für eine Tuberkelbakteriurie bei nicht tuberkulös geschädigter Niere ein. Da jedoch weder Kultur noch Tierversuch durchgeführt wurden, dürfen wir annehmen, dass es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um eine Täuschung mit Smegma- oder anderen apathogenen Mykobakterien gehandelt hat.

Man sollte sich immer vor Augen halten, welche sozialen und seelischen Folgen es für einen Menschen haben kann, wenn er meist aufgrund ungenügender Untersuchungen als tuberkulös bezeichnet wird, wie es H. Fechter (26) an dem Schicksal von 3 Patienten gezeigt hat.

TUBERKELBAKTERIURIE.

Was versteht Deist unter der Tuberkelbakteriurie? Wie steht die heutige wissenschaftliche Forschung dieser Frage gegenüber?

Sicking (93) behauptet die Tuberkelbakterien könnten die Niere passieren, ohne dieselbe irgendwie zu schädigen. Er stützt sich auf 18 Fälle, bei denen Tuberkelbakterien im Urin nachgewiesen wurden, ohne dass eine Nierentuberkulose zum Zeitpunkt der Untersuchung oder bei späteren Kontrollen festgestellt werden konnte. Stets war eine normale Nierenfunktion und ein normales retrogrades Pyelogramm vorhanden. Yegian (107) und Tsuge (100) kamen in Tierversuchen zu den gleichen Ergebnissen. Nach Dukes (21) ist die Bakteriurie intermittierend und tritt auch bei extrarenaler, insbesondere bei Knochen- und Gelenktuberkulose auf.

Als eine seltene Erscheinung bezeichnet Goroku (30) aufgrund zahlreicher Untersuchungen mit Harnproben von Phthisikern (160) die Tuberkelbakterienausscheidung durch eine gesunde Niere.

Oricchio (77) prüfte den Harn von 47 Leichen mit verschiedenen Lungentuberkuloseformen und erhielt in 22 Fällen positive Ergebnisse. Die gleichzeitig durch-

geführte histologische Untersuchung der Nieren zeigte, mit Ausnahme von 4 Fällen, spezifische Läsionen der Nieren. Der Autor nimmt an, dass auch in den restlichen 4 Fällen die Nieren geschädigt, und diese Läsionen nur schwer zu erkennen waren; denn - nach seiner Meinung - ist eine absolut intakte Niere für Tuberkelbakterien undurchlässig. Bacanu (2) sowie Medlar und Sasano (66) bestätigten diese Ergebnisse durch Untersuchungen an Menschen und Tieren. Obwohl Maassen und Schürmann (62) bei 60 Meerschweinchen experimentell eine Tuberkulose setzten, konnten sie nur dann Tuberkelbakterien im Urin feststellen, wenn gleichzeitig entsprechende Veränderungen an den Nieren gefunden wurden. Bei 136 tuberkulös erkrankten Patienten prüfte Rieder (85) das Urinsediment an Hand von Tierversuchen und bekam in 11 Fällen bei klinisch nachgewiesener Nieren- oder Genitaltuberkulose positive Ergebnisse. Alle übrigen Patienten waren negativ, obwohl sie zum Teil an sehr schweren extrarenalen Tuberkulosen litten. Dimtza und Schaffhausen (20) sowie Liebenenthal und Huth (57) kamen zu der gleichen Schlussfolgerung.

Es kann also heute mit grösster Sicherheit angenommen werden, dass eine gesunde, nicht tuberkulöse Niere für Tuberkelbakterien undurchlässig ist. Wenn man aber die Behauptung einer "Tuberkelbakteriurie" bei nicht tuberkulös geschädigter Niere aufstellen will, müssen viele Faktoren berücksichtigt werden:

1. In jedem Falle muss eine Genitaltuberkulose ausgeschaltet werden.
2. Die tuberkulösen Veränderungen in der Niere können so gering sein, dass es nur durch die sorgfältigste mikroskopische Untersuchung von Serienschnitten gelingt, die Herde nachzuweisen.
3. Es müssen immer Tierversuche ausgeführt und Kulturen angelegt werden, um säurefeste Saprophyten mit Sicherheit auszuschliessen.
4. Es kann eine primäre Rindentuberkulose vorliegen, die vorübergehend zu einer Tuberkelbakterienausscheidung führt und auf Grund einer guten Abwehrlage des Körpers ausheilt.

H. Wilholz (103) konnte bei etwa 2 Dutzend Patienten Tuberkelbakterien nachweisen, ohne einen klinisch sicheren Anhalt einer Nierentuberkulose zu finden. Mit Ausnahme von 4 Fällen verschlimmerte sich das Leiden trotz Behandlung, und es kam zur Nephrektomie, die das anatomische Bild der kavernösen Nierentuberkulose zeigte. Bei den restlichen 4 schwanden die Bakterien mit der Zeit. Die Funktion der Nieren blieb erhalten. H. Wilholz bezeichnete diese Erscheinung als "Nephritis tuberculosa". Heute würden wir sagen, dass es sich um eine primäre Rindentuberkulose gehandelt hatte, die später abheilte.

Wie man nämlich aus der Pathogenese der Nierentuberkulose ableiten kann, braucht diese Nierenläsion klinisch nicht in Erscheinung zu treten. Fast alle Autoren vertreten heute die Ansicht, dass sich nach der hämatogenen Streuung in den meisten Fällen eine Rindentuberkulose entwickelt (z.B. Medlar (66) in 88%, Bucher (11) in 75%, Hoess (42), Bibus (9)). Die Aussaat erfolgt vorwiegend am Ende des ersten Stadiums, in der Phase der Generalisierung (42), eventuell auch nach einem Reinfekt (33). Kraemer (47) fand die ersten morphologischen Läsionen der Nierenrinde am vas efferens der Glomerula. In den Kapillarschlingen des Glomeru-

lumapparates kommt es durch Exkretion von Wasser und harnpflichtigen Substanzen zu einer Konzentration des Kapillarblutes. Die Bakterien erhalten längeren Kontakt mit der Kapillarwand, können im vas efferens hängenbleiben und eine Schädigung der Pericyten verursachen. Mesenchymale Zellproliferationen kommen hinzu. Bleibt ein derartiger Herd klein, so kann er mit einer winzigen, zellreichen Narbe abheilen. In diesen Narben oder innerhalb der Interzellulärsubstanz bleiben die Tuberkelbakterien eingeschlossen und können später Ausgangspunkt für eine Streuung werden. Zahl und Virulenz entscheiden darüber, ob der sich am vas efferens entwickelnde Herd abheilt oder sich zu einem tuberkulösen Granulom bzw. zu einem miliären Tuberkel entwickelt. In diesem Stadium können Tuberkelbakterien im Urin ausgeschieden werden, selbst wenn nur ein winziger Destruktionsherd vorhanden ist. Bei guter Abwehrlage heilen diese kleinen lokalen Gefäßreaktionen mit winzigen Narben ab. Es ist durchaus erklärlich, dass diese Bakteriurie ohne jeden sonstigen pathologischen Urinbefund einhergehen kann. Andererseits können die ruhenden kleinen tuberkulösen Herde, in ähnlicher Weise wie bei der Lungentuberkulose wieder aktiviert werden, und die freigewordenen Tuberkelbakterien eine erneute Bakteriurie erzeugen.

Durch die Einführung der Tuberkulostatika hat die Erkennung des Frühstadiums sehr grosse Bedeutung erlangt. Da eine beginnende Urogenitaltuberkulose keine oder nur wenige Symptome macht, sollte bei jeder extrarenalen Tuberkulose der Urin mit den bekannten Methoden auf Tuberkelbakterien untersucht werden (9, 75, 62). Ferner ist es angezeigt, bei allen lang dauernden urologischen Erkrankungen diese Untersuchung dann durchzuführen, wenn der klinische, cystoskopische und röntgenologische Befund zur Klärung der Beschwerden nicht ausreicht (9). Da die Tuberkelbakterienausscheidung intermittierend ist (103, 22), müssen die Untersuchungen wiederholt werden.

Auf diese Weise wird es in den meisten Fällen gelingen, eine Frühdiagnose zu stellen, die für eine möglichst konservative Therapie und somit für das Wohl des Patienten von ausschlaggebender Bedeutung ist.

ATYPISCHE MYKOBAKTERIEN.

Schon viele Forscher haben aus Sputum, Urin, Magensaft oder Pleuraexudat tuberkulöser Patienten säurefeste Keime isoliert, die sich von den humanen und bovinen Typen der Tuberkelbakterien unterscheiden. Die meisten im Laufe der Jahre auf diesem Wege isolierten Mykobakterien sind gewöhnlich apathogene säurefeste Saprophyten, wie *M. phlei* und *M. smegmatis*; einige davon sind jedoch für den Menschen pathogen und werden als atypische Mykobakterien bezeichnet.

Ein Teil wurde aus dem Material von Hautulcera und Abscessen beim Menschen isoliert, wie das *M. balnei* und *M. ulcerans*; andere sind in Verbindung mit verschiedenen Organerkrankungen beim Menschen gefunden worden.

M. Pinner (80) beschreibt 15 Stämme von atypischen, chromogenen Mykobakterien, die er bei der Suche nach echten Tuberkelbakterien - mit nur einer Ausnahme -

immer bei Patienten fand, die eine Tuberkulose oder undiagnostizierbare Läsionen mit einem tuberkuloseähnlichen Bild hatten. Zunächst nahm Pinner an, dass diese Keime durch Verunreinigung mit Wasser, Staub oder Chemikalien in das Untersuchungsmaterial gelangt sind. Daraufhin wurden Vergleichskulturen mit solchen "Verunreinigern" angelegt, die sich jedoch eindeutig von den zuvor gefundenen atypischen Mykobakterien unterschieden haben. Alle 15 Stämme erwiesen sich als säurefeste, gram-positive, unbewegliche, nicht sporenbildende Stäbchen. Sie glichen den Tuberkelbakterien im mikroskopischen Präparat sehr, waren jedoch häufig etwas grösser und weniger schlank. Die Farbe der Kulturen war citronengelb bis tief orange. Mit Meerschweinchen, Hasen und Hühnern stellte er Versuche an. Nach Verabreichung grosser Dosen wurde beobachtet, dass ein Teil der Stämme regelmässig intraperitoneale und parenchymale Läsionen erzeugt hat. Die durch die chromogenen Mykobakterien hervorgerufenen Veränderungen waren jedoch mehr mit einer Fremdkörperreaktion zu vergleichen als mit einem destruktiven, toxischen Effekt. Pinner kam zu der Überzeugung, dass wenigstens einem Teil dieser Keime eine pathogene Wirkung zuzusprechen ist, und man ihnen daher bei der Tuberkulosedagnostik Beachtung schenken sollte.

Bei einem 60 jährigen Mann, der 25 Jahre in einem Bergwerk gearbeitet hatte, konnten Feldmann und Mitarbeiter (27) bei verschiedenen Gelegenheiten säurefeste Stäbchen aus dem Sputum isolieren, die weder dem humanen noch dem bovinen Typus der Tuberkelbakterien glichen. Obwohl das Röntgenbild die Diagnose einer Silikotuberkulose rechtfertigte, konnte trotz wiederholter Versuche bei Meerschweinchen keine pathogene Wirkung erzielt werden. Die Kulturen dieser atypischen säurefesten Keime, die schon nach einer, spätestens jedoch nach 2 Wochen sichtbar wurden, zeigten meist eine graue bis gelb-graue Farbe; 2 davon waren goldgelb gefärbt. Das Temperaturoptimum lag bei 37,5° C. Die säurefesten Stäbchen zeigten - mit einer Ausnahme - nach einer intravenösen Impfung von Hühnern keine Zeichen einer progressiven Tuberkulose. Bei Hasen war eine geringe Pathogenität festzustellen. Feldmann und Mitarbeiter vermuten, dass die Silikose des Patienten die Schwelle für den Parasitismus eines Keimes geschaffen hatte, der gewöhnlich für den Menschen apathogen ist.

Baldwin (3) beschreibt die Krankengeschichte einer Patientin mit Achalasie, bei der auf Grund der physikalischen Untersuchungen und des reduzierten Allgemeinzustandes, eine Lungentuberkulose vermutet wurde. Die mikroskopischen Sputumuntersuchungen waren auf Tuberkelbakterien negativ, die Kulturen ergaben jedoch das Wachstum von Kolonien säurefester Stäbchen, mit dem Aussehen der *Timotheebacillen* (*M. phlei*). Es konnten insgesamt 6 Kulturen mit den Bakterien angelegt werden. Die Tierversuche waren negativ. Mit dem aus den säurefesten Stäbchen hergestellten Tuberkulin konnte bei der Patientin eine eindeutig positive Reaktion hervorgerufen werden.

Auch Wolinski und Mitarbeiter (105) konnten aus dem Sputum und Resektionsmaterial von 3 Patienten, die klinisch das Bild einer Tuberkulose zeigten, chromogene, für Meerschweinchen avirulente Mykobakterien isolieren.

Timpe und Runyon (98) untersuchten atypische säurefeste Bakterien von 120 Patienten mit bekannten oder vermutlichen Lungenerkrankungen und teilten diese Keime in 3 Gruppen ein. Als Untersuchungsmaterial standen ihnen Sputum, Pleuraerguss, Magenspülungen, Lungengewebe verstorbener Patienten und sonstiges zur Verfügung. Zum Vergleich wurden Kulturen und Tierversuche von Stämmen des *M. bovis*, *hominis*, *microti* und *avium*, sowie von 3 saprophytischen Stämmen angesetzt. Die Kolonien der atypischen Mykobakterien waren meist eben und mehr oder weniger gelb gefärbt. Die getesteten Stämme waren im Gegensatz zu denen der Tuberkelbakterien für Meerschweinchen apathogen. Das einzige Anzeichen für eine Virulenz war die Anschwellung der regionalen Lymphknoten. Die Tuberkulintests fielen, mit Ausnahme von 6 schwach positiven Reaktionen, negativ aus. Alle Bakterien der Gruppen 1 und 3 verursachten bei Mäusen eine manchmal tödlich verlaufende Erkrankung. Die Veränderungen glichen denen, die das *M. avium* und *microti* sowie die menschlichen Tuberkelbakterien bei diesen Tieren hervorrufen. Gruppe 2 ergab keine Läsionen.

Eine Untersuchung mit 26 Stämmen chromogener säurefester Bakterien, die von Patienten mit gesicherter oder vermutlicher Tuberkulose stammten, führten Tarshis und Frisch (96) durch. Im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren konnten sie durch eine hochdosierte Impfung (25 mg) mit 7 der gefundenen Stämme bei Meerschweinchen eine progressive, tödliche Erkrankung hervorrufen; während mit 12 weiteren Kulturen makroskopische und mikroskopische Läsionen erzeugt werden konnten, zeigten die mit den restlichen 7 Stämmen beimpften Tiere keine oder nur ganz geringe Zeichen einer Pathogenität. Mit kleinen Mengen von Bakterien war die Reaktion der Tiere weitaus weniger deutlich, so dass möglicherweise die Dosierung eine Erklärung für die den sonstigen Literaturangaben widersprechenden Ergebnissen darstellt.

Tarshis und Frisch sowie Timpe und Runyon glauben, dass wenigstens ein Teil der von ihnen untersuchten Keime eine pathogene Wirkung für den Menschen besitzen. Es seien jedoch noch weitere Versuche und Beweise nötig, um diese Annahme zu festigen.

Aus den erkrankten Lymphknoten zweier Kinder isolierte G. Lebek (53) säurefeste Stäbchen, die im Ziehl-Neelsen-Präparat den Tuberkelbakterien zum Verwechseln ähnlich waren. Die angelegten Kulturen deckten auf, dass es sich nicht um Tuberkelbakterien, sondern um farbstoffbildende Mykobakterien gehandelt hat. Für Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen und Hühner waren die Keime avirulent. Die Resistenzprüfung ergab, dass die Stämme ähnlich wie die Tuberkelbakterien und im Gegensatz zu den säurefesten Saprophyten gegenüber Antibiotika sensibel waren. Lebek schreibt unter anderem, dass solche Patienten, von denen atypische säurefeste Mykobakterien gezüchtet werden, von Offentuberkulösen abge sondert werden müssen, damit sie nicht zusätzlich mit Tuberkelbakterien infiziert werden.

Yellow-Bacillus.

Wood, Buhler und Pollak (106) berichten von zahlreichen Patienten mit tuberkuloseähnlichen Erkrankungen, bei denen nie typische Tuberkelbakterien, dagegen immer chromogene, atypische Mykobakterien nachgewiesen wurden. Buhler und Pollak (14) veröffentlichten im Jahre 1953 2 Fälle mit pulmonären Affektionen beim Menschen. Sie fanden säurefeste Mykobakterien, denen sie nach ihrer Eigenschaft, gelbe Pigmente zu bilden den Namen Yellow-Bacillus gaben.

Trotz eingehender Studien der Literatur konnten wir nur einen einzigen Patienten mit Yellow-Bacillus-Tuberkulose im Urogenitaltrakt auffinden:

Im Jahre 1943 diagnostizierte man bei dem 50jährigen Patienten eine Orchitis. Ein Jahr später wurden eine vergrösserte Prostata und ein Blasenstein suprapubisch entfernt. Die histologische Untersuchung der Prostata ergab eine extensive granulomatöse Entzündung. 1947 begann der linke Hoden anzuschwellen. Das Skrotum wurde eröffnet, aber die Wunde kam auf Grund eines Diabetes mellitus nicht zur Ausheilung. Eine Röntgenaufnahme deckte eine aktive, fibröse, käsige Erkrankung des rechten oberen Lungenfeldes auf. Die anhaltende Erkrankung des Urogenitaltraktes führte schliesslich zur Extirpation des rechten Hodens und zur beiderseitigen Epididymektomie, im Mai 1949. In dem entfernten Material wurden granulomatöse Veränderungen mit Verkäsung gefunden, ohne dass Tuberkelbakterien nachgewiesen werden konnten. 1950 erschien im rechten oberen Lungenfeld eine Kaverne. Sputumkulturen waren positiv auf Yellow-Bacillus. Der Tuberkulin-Hauttest fiel negativ aus. Die Symptome im Urogenitaltrakt blieben trotz intensiver Behandlung bestehen. Eine eingehende Untersuchung der Nieren ergab eine beiderseitige Pyelonephritis und eine beiderseitige Hydronephrose. Es wurde eine intermittierende Chemotherapie mit Streptomycin und Isoniacid durchgeführt. Die Lungenherde reagierten in keiner Weise auf diese Behandlung. Im September 1954 kam der Patient wegen einer akuten Pneumonie und Septicaemie zur stationären Aufnahme. Durch eine entsprechende Behandlung besserte sich sein Befinden und er wurde daraufhin entlassen. Sein derzeitiger Zustand ist unbekannt (106).

Der Yellow-Bacillus ist sehr stark alkohol-säurefest. Die Stäbchen sind im mikroskopischen Präparat allgemein länger als die Tuberkelbakterien. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C. Das Bakterium wächst auch bei 22° C, jedoch bedeutend langsamer. Es entwickelte sich schnell auf den Nährböden, die routinemässig zur Züchtung des *M. tuberculosis* verwendet werden. Die Farbe der Kulturen variiert von creme-gelb oder von gelb-orange. Sind die Bakterien bei Zimmertemperatur gewachsen, dann ist die gelbe Farbe ausgeprägter. In der Kultur gleicht der Yellow-Bacillus weder dem *M. hominis* noch dem *M. bovis*. Seine kulturellen Eigenschaften ähneln eher denen des *M. avium*, jedoch produziert der Yellow-Bacillus gewöhnlich mehr Pigment. Ausserdem ist die Pathogenität des Yellow-Bacillus für die einzelnen Arten der Versuchstiere verschieden von der der humanen, bovinen und aviären Stämme. Beim Meerschweinchen erscheint keine progressive Erkrankung. An den Injektionsstellen zeigen sich grössere, lokalisierte

Läsionen und gelegentlich sind an den Eingeweiden mikroskopische Veränderungen nachweisbar, die jedoch nach 2-4 Wochen völlig ausgeheilt sind. Wird diesen Tieren vor der Impfung Cortison verabreicht, so treten in den Lungen granulomatoöse Läsionen auf, die sich nach etwa 20 Wochen zum grössten Teil zurückgebildet haben. Die begrenzte Pathogenität für Meerschweinchen unterscheidet dieses Bakterium deutlich von dem *M. tuberculosis* var. *hominis* und *bovis*. Intramuskuläre Inokulationen von Yellow-Bacillus verursachen bei Hühnern keine Erkrankung. Desgleichen konnten bei Hasen keine nennenswerten Läsionen erzeugt werden. Da das *M. avium* sowohl bei Geflügel als auch bei Hasen eine progressive Erkrankung hervorruft, ist hiermit eine klare Unterscheidung zwischen dem Yellow-Bacillus und dem *M. avium* möglich. Nach den bisherigen Untersuchungen kann der "Syrian golden Hamster" für das Studium der Infektionen mit dem Yellow-Bacillus verwendet werden, da bei hoher Dosierung eine progressive Erkrankung bei diesem Tier hervorgerufen wird (81).

Die klinischen und röntgenologischen Befunde der durch den Yellow-Bacillus beim Menschen hervorgerufenen Infektionen gleichen einer Tuberkulose. In den beiden Krankheitsbildern gibt es zwar 2 klinische Verschiedenheiten, die aber nur in einzelnen Fällen die Diagnose einer Infektion durch den Yellow-Bacillus nahelegen können. Eine davon ist, - nach der Meinung des Autors der diese Patienten klinisch beobachtet hatte, - dass ungeachtet der vielen Todesfälle die Symptome bei einer Yellow-Bacillus-Tuberkulose weniger schwer sind und der Verlauf benigner ist, als bei der gleichen Ausdehnung einer vom Koch'schen Bacillus hervorgerufenen Krankheit. Der andere Unterschied liegt darin, dass der Tuberkulintest bei Patienten mit einer deutlich extensiven Erkrankung negativ ausfallen kann. Die einzige Möglichkeit, eine sichere Unterscheidung zwischen den beiden Keimen zu treffen, besteht in einer sorgfältigen Herstellung und einer richtigen Auswertung der Kulturen und in gezielten Tierversuchen.

Über die Therapie einer Yellow-Bacillus-Tuberkulose sind noch keine **entgültigen** Ergebnisse bekannt. Doch lassen vorläufige Studien *in vitro* und *in vivo* vermuten, dass Streptomycin für den Yellow-Bacillus bakteriostatisch wirkt. Bei Versuchen *in vitro* zeigten sich Isoniacid und PAS relativ unwirksam, da die Yellow-Bacillen häufig einen mässigen oder hohen Grad von Resistenz gegen diese Mittel besitzen (14, 81, 106). Die beiden von Lebek (52) gefundenen Stämme, die bei Züchtung auf Eiernährböden ein intensiv gelbes Pigment entwickelt hatten, waren sensibel gegenüber 2,5 μ PAS, 2,5 μ Streptomycin, 2,5 μ INH und 2 μ Conteben.

Obwohl sich die Berichte über Erkrankungen mit dem Yellow-Bacillus und anderen atypischen Mykobakterien in der Fachliteratur in den letzten Jahren häufen, scheinen sie im Vergleich zur Koch'schen Tuberkulose nur selten vorzukommen.

Im Jahre 1959 gab Runyon (89) auf dem Tuberkulosekongress in Istanbul eine neue vorläufige Einteilung der atypischen Mykobakterien, zu denen wir neben dem Yellow-Bacillus auch das *M. ulcerans*, *M. balnei* und meh-

rere andere zählen. Aus praktischen Gründen hat sich heute diese Einstufung gegen die von Bergey angegebene durchgesetzt. Runyon teilt die atypischen Mykobakterien nach Pigmentierung und Wachstumsgeschwindigkeit in 4 Gruppen ein.

I. Photochromogene Mykobakterien

II. Skotochromogene Mykobakterien

III. Nicht - photochromogene Mykobakterien; "Battey-Typ"

IV. Schnellwachsende Mykobakterien

Die photochromogenen Mykobakterien wachsen in der Dunkelheit ohne Pigment. Werden sie jedoch nur einige Stunden belichtet, so kann man eine intensiv gelbe Pigmentierung im Vergleich zu den Nicht-Belichteten feststellen. In diese Gruppe gehört auch der Yellow-Bacillus von Buhler und Pollak.

Die skotochromogenen Mykobakterien, die meist harmlose Saprophyten darstellen, sind auch im Dunkeln und bei Züchtung in flüssigen Medien zur Pigmentierung fähig. Die Farbe ist in der Dunkelheit meist rot-orange und wechselt bei Belichtung in gelb-orange über.

Die nicht-photochromogenen Mykobakterien sind von den beiden ersten Gruppen leicht dadurch zu unterscheiden, dass auch bei intensiver Belichtung über mehrere Tage keine stärkere Pigmentbildung erzielt werden kann.

Die schnellwachsenden Mykobakterien zeichnen sich durch ein rasches Wachstum bei normaler Zimmertemperatur aus (3-5 Tage). Sie gleichen darin den saprophytären Mykobakterien wie *M. phlei*, *M. smegmatis* usw..

Neben diesen Unterscheidungsmerkmalen gibt es weitere einfache Laboruntersuchungen, die dazu dienen, atypische Mykobakterien von Tuberkelbakterien zu unterscheiden. Es sind: glatte Kolonien, kräftige Katalaseaktivität und Wachstum bei Zimmertemperatur. Ferner besteht schon vor der Behandlung eine mehr oder weniger starke Resistenz gegenüber den üblichen Tuberkulostatika, während bei den Tuberkelbakterien erst nach einer länger dauernden Therapie eine Resistenz auftreten kann. Ausserdem kommt noch dem von Konno entwickelten Niacin-Test Bedeutung zu, da er mit wenigen Ausnahmen für atypische Mykobakterien immer negativ ausfällt.

Wie aus diesen Angaben hervorgeht, sind die zur Differenzierung anzuwendenden Tests einfach durchzuführen und sollten daher in jedes Tuberkuloselabor eingeführt werden.

Runyon lehnt eine Unterscheidung zwischen pathogenen und saprophytischen Mykobakterien ab, da die im allgemeinen harmlosen saprophytischen Stämme unter günstigen Bedingungen eine Erkrankung hervorrufen können. Der klinische Befund ist daher in jedem Falle von entscheidender Bedeutung, um Fehldiagnosen zu verhüten. Wie wichtig die Übereinstimmung zwischen dem klinischen Krankheitsbild und den Laboruntersuchungen ist, geht aus den folgenden Angaben von Runyon hervor:

"Wegen der vermuteten saprophytischen Natur der isolierten Bakterien wurden Patienten mehrere Male aus dem Krankenhaus entlassen, obwohl sie nach den röntgenologischen Untersuchungen offenkundig an einer fortgeschrittenen Krankheit

gelitten hatten. Grund für die Entlassung waren z.B. Fehlen der Tierpathogenität oder Chromogenität der Kulturen."

Eigenschaften wie Chromogenität, schnelles Wachstum, schwache Säurefestigkeit und Fehlen von Virulenz für Versuchstiere sind, - nach Runyon - nicht gleichbedeutend mit einer fehlenden Virulenz für den einzelnen Menschen.

EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.

Von Januar 1957 bis Dezember 1959 wurden an unserer Klinik 1867 Patienten mit der Vermutungsdiagnose Urogenital-Tuberkulose untersucht. Um diesen Verdacht zu bestätigen bzw. auszuschliessen, wurden insgesamt 3312 Urinsedimente nach Ziehl-Neelsen und teilweise nach Hagemann-Hermann geprüft. Bei 165 Kranken, das sind etwa 8,8 %, wies man im Urin mikroskopisch säurefeste Stäbchen nach. Anhand von Tb.-Kultur und Tierversuch und aufgrund der klinischen Untersuchungsergebnisse konnte jedoch nur in 128 Fällen eindeutig eine Urogenital-Tuberkulose diagnostiziert werden.

Bei den restlichen 37 Patienten wurden die mikroskopisch nachgewiesenen säurefesten Stäbchen nicht als Tuberkelbakterien identifiziert. Wir können daher mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass es sich bei diesen Keimen um andere, vermutlich apathogene säurefeste Mykobakterien gehandelt hat. Von diesen 37 Patienten - das sind 2% aller Untersuchten und 22,4% mit pos. Ziehl-Neelsen-Präparat - soll von jetzt ab die Rede sein.

Berücksichtigt man bei diesen Kranken die Aufteilung in Geschlechter, so kann man eine interessante Beobachtung machen. Auf 34 Frauen entfallen nur 3 Männer, was einem Verhältnis von 11,3 : 1 entspricht. Unter den an Urogenitaltuberkulose erkrankten dominiert dagegen das männliche Geschlecht. Hier liegt das Verhältnis Frauen zu Männern bei 0,82 : 1 (s. Schema). Unsere Vermutung, dass die Landbevölkerung, die dem Kontakt mit säurefesten Stäbchen stärker ausgesetzt ist, überwiegen würde, konnten wir nicht bestätigt finden. Was die Altersaufteilung betrifft, so kann man sagen, dass die Patienten mit einer Urogenitaltuberkulose durchschnittlich jünger waren als die 37 Untersuchten, in deren Urin sich säurefeste Mykobakterien befunden hatten, die vermutlich keine Tuberkelbakterien waren. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch nicht.

Bei der Durchsicht der Krankenblätter dieser 37 Patienten fiel uns als äusserst bemerkenswert auf, dass nur 4 von ihnen in der Anamnese eine früher durchgemachte und völlig ausgeheilte Lungentuberkulose angaben. Allen Übrigen war eine spezifische Erkrankung der Lungen oder anderer Organe nicht bekannt und konnte auch von uns nicht nachgewiesen werden. Diese Tatsache unterscheidet sie wesentlich von den Uro-Tuberkulose-Kranken, aus deren Vorgeschichte in einem relativ hohen Prozentsatz eine einmal erlittene Tuberkulose zu erfragen ist.

Die Urine dieser Patienten wurden mindestens 3 mal untersucht und zwar unter Verwendung von 24-Stunden-Sammelurin. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, dass die Sammelgefässe vor der Benutzung gründlich gereinigt und fest ver-



Verteilung der Geschlechter bei Patienten mit einer Urogenitaltuberkulose, Gruppe A (Verhältnis Männer zu Frauen wie 1 : 0,82) und Patienten mit säurefesten Stäbchen, die vermutlich keine Tuberkelbakterien sind, Gruppe B (Verhältnis Männer zu Frauen wie 1 : 11,3).

schlossen waren, um einer Staubverschmutzung vorzubeugen. Bei 12 Patienten, darunter 2 von 3 Männern, fiel das Ziehl-Neelsen-Präparat nur 1x positiv aus. Die Hamproben der 25 Übrigen enthielten an verschiedenen Tagen mehrmals säurefeste Stäbchen.

Nach mehreren Wochen führten wir bei 30 Patienten eine Nachuntersuchung mit Katheterurin durch und konnten in 11 Fällen erneut säurefeste Stäbchen nachweisen. Bei 8 der Untersuchten war das mikroskopische Bild mit dem der typischen Tuberkelbakterien nicht identisch, während bei den restlichen 3 Patienten die Keime morphologisch nicht von Tuberkelbakterien zu unterscheiden waren. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen wurde ein Vulvaabstrich angefertigt, ohne dass in einem der Präparate Mykobakterien nachgewiesen werden konnten. Die Ursache liegt vermutlich darin, dass sich die Frauen durch eine Reinigung der Genitalgegend auf die bevorstehende cystoskopische Untersuchung vorbereitet hatten.

Von den 34 Frauen litten 22, zum Teil neben anderen Urogenitalerkrankungen an einer diffusen Cystitis, wobei 6 mal eine Cystitis granularis und 3 mal eine schwere hämorrhagische Blasenschleimhautentzündung bestand. Bei 6 dieser Kranken wurden nur einmal säurefeste Stäbchen im Urin gefunden. 7 Frauen wurden wegen einer Pyelonephritis bei uns aufgenommen. Bei 3 Patientinnen wiesen wir Nieren- und Uretersteine nach. Das mikroskopische Präparat der Urinsedimente war bei 2 von ihnen nur 1 mal positiv. 3 Patientinnen kamen wegen einer polycystischen

Degeneration der Nieren zur Aufnahme. Nur einmal vertreten waren Papillennekrose und nephrotisches Syndrom - beide nur einmal positiv - sowie Ren mobilis und Hypernephrom. Die beiden Letzten hatten mehrmals säurefeste Stäbchen im Urin. Schliesslich sind noch 2 Patientinnen zu nennen, bei denen nur einmal säurefeste Stäbchen im Urin gefunden wurden, und bei denen keinerlei krankhafter Befund an den Harnwegen zu erheben war.

Von den bereits erwähnten 3 Männern litt der eine an einer Steinyonephrose, der andere an einer akuten Nebenhodenentzündung. Beide waren nur einmal positiv. Der dritte Patient, ein 41jähriger Mann, kam wegen einer chronischen Prostatitis in Behandlung. Wiederholt konnten wir bei ihm säurefeste Stäbchen auffinden.

Leider ist es nicht gelungen, die mikroskopisch nachgewiesenen säurefesten Mykobakterien zu züchten und damit zu identifizieren. Die Vermutung liegt nahe, dass die Keime entweder die Vorbehandlung für die Kultur mit Trinatriumphosphat nicht überstanden haben, oder dass die für die Tuberkelbakterien üblichen Kulturbedingungen für das Wachstum dieser Stämme nicht geeignet waren.

In früheren Jahren betrachteten wir die positiven Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen nicht mit der nötigen Kritik und setzten sie einer Tuberkelbakterienausscheidung gleich. Aus diesem Grunde wurden 10 Patienten mit Tuberkulostatika behandelt; 5 von ihnen wurden sogar in ein Sanatorium geschickt. Der negative Ausfall der wiederholt angesetzten Tb.-Kulturen und Tierversuche, der Krankheitsverlauf und neuere Röntgenbefunde veranlassten uns jedoch, die Verdachtsdiagnose Uro-Tuberkulose fallen zu lassen und die Patienten aus der Tuberkulosefürsorge zu entlassen.

Zwei typische Krankheitsverläufe sollen für alle sprechen.

Fall 1

Eine 51jährige Patientin kam wegen erheblicher cystitischer Beschwerden zur stationären Aufnahme. Sie spürte seit 7 Jahren zeitweise Schmerzen im rechten Nierenlager und Brennen beim Harnlassen. Keine Lungenanamnese. Die Ausscheidungsurographie ergab bei der sehr adipösen Patientin keinerlei Veränderungen. Es fanden sich beiderseits völlig zarte, normale Nierenbeckenkelchsysteme. Der Urinbefund zeigte neben einer Eiweisstrübung keine Besonderheiten. Die Sedimentuntersuchungen nach Ziehl-Neelsen fielen 4 mal positiv aus. Bei der Cystoskopie sahen wir normale Blasenschleimhautverhältnisse.

Aus dem mikroskopischen Nachweis von säurefesten Mykobakterien und dem normalen Röntgenbefund schlossen wir auf eine primäre Rindentuberkulose und leiteten die tuberkulostatische Behandlung ein. Die später eintreffenden Resultate von Tb-Kultur und Tierversuch waren negativ.

Es erfolgte eine Meldung an das Gesundheitsamt. Der Patientin verabreichten wir über 3 Monate nacheinander Rimifon, Conteben und PAS. Darauf kontrollierten wir die Ausscheidungsurographie. Auch diesmal konnten wir keinen sicheren pathologischen Befund erheben. Die dreimalige Harnsedimentuntersuchung

nach Ziehl-Neelsen fiel 2 mal positiv aus, weshalb wir den Verdacht auf eine Rindertuberkulose aufrecht hielten und die Therapie fortsetzten. Tb.-Kultur und Tierversuch, die nach einwöchentlicher Unterbrechung der tuberkulostatischen Behandlung angesetzt worden waren, fielen erneut negativ aus.

Eine Nachuntersuchung 4 Monate später ergab keinerlei Zeichen einer tuberkulösen Nierenerkrankung. Die Urinuntersuchungen nach Ziehl-Neelsen waren diesmal alle negativ, ebenso die Tb.-Kulturen und der Tierversuch. Aufgrund dieser Tatsache liessen wir die Verdachtsdiagnose Uro-Tuberkulose fallen und setzten die Therapie ab. Nach ca. 6 Monaten bestellten wir die Patientin noch einmal ein. Auch diesmal konnten wir an den Nieren keinen pathologischen Befund erheben. Der Urin zeigte keine Besonderheiten, säurefeste Stäbchen wurden nicht gefunden. Der klinische Verlauf und die zahlreichen negativen Tb.-Kulturen sowie Tierversuche brachten uns zu der Überzeugung, dass es sich bei den mikroskopisch nachgewiesenen Keimen nicht um Tuberkelbakterien gehandelt haben konnte.

Fall 2

Bei der zweiten Patientin handelt es sich um eine 46jährige Frau, die im Alter von 20 Jahren eine Lungentuberkulose durchgemacht hat, welche jedoch rasch abgeheilt ist. Die Patientin gibt an, sie leide seit 7 Jahren wiederholt an Blasen- und "beiderseitigen Nierenentzündungen". Bei der Aufnahme in die Klinik klagte sie über Schmerzen in beiden Nierenlagern und über Brennen beim Wasserlassen. Das Ausscheidungsurogramm zeigte beiderseits zarte, unauffällige Nierenbeckenkelchsysteme. Bei der Cystoskopie stellten wir eine leichte Cystitis fest. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen liessen wir den Harn nach Ziehl-Neelsen untersuchen und bekamen 2 mal positive Ergebnisse. Tb.-Kultur und Tierversuch, die nach einigen Wochen eintrafen, waren 2 mal negativ. Wir vermuteten eine frische Rindertuberkulose, behandelten die Patientin mit Tuberkulostatika und veranlassten einen Erholungsaufenthalt. Ausserdem erstatteten wir eine Meldung an die Bundesversicherungsanstalt für Angestellte.

✓ Bei einer Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigte die Ausscheidungsurographie eine angedeutete unsaubere Zeichnung am rechten unteren und linken mittleren Kelch. Die Ziehl-Neelsen-Präparate waren bei 3 Untersuchungen 2 mal positiv. Aufgrund dieser Ergebnisse glaubten wir an eine Bestätigung unserer Verdachtsdiagnose auf einen spezifischen Prozess und setzten die tuberkulostatische Behandlung fort. Das Resultat der Tb.-Kultur und des Tierversuches war auch diesmal negativ.

Nach einer 12 monatlichen Therapie mit Tuberkulostatika wurde die Patientin erneut untersucht. Sowohl die Ausscheidungsurographie als auch der cystoskopische Befund waren unauffällig. Die Urinuntersuchungen fielen 3 mal negativ aus. Jedoch fanden sich fluorescenzmikroskopisch säurefeste Stäbchen, die sich nicht eindeutig als Tuberkelbakterien identifizieren liessen. Tb.-Kultur und Tierversuch waren negativ. Diese Befunde liessen uns den Verdacht auf eine Nierentuberkulose nicht länger aufrechterhalten. Die Nachuntersuchung 6 Monate später ergab weder

klinisch noch röntgenologisch irgendwelche krankhaften Veränderungen. Die Harnsedimentuntersuchungen nach Ziehl-Neelsen und Hagemann-Hermann, die Tb.-Kultur und der Tierversuch waren negativ.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Nachweis von säurefesten Stäbchen im Urin mit Hilfe des Ziehl-Neelsen-Präparates und fluoreszenzmikroskopisch ist nach wie vor von grösster Bedeutung. Trotzdem ist die Diagnose aus diesen Untersuchungsergebnissen mit Vorsicht zu bewerten, weil das Ziehl-Neelsen-Präparat und die Fluoroskopie für alle säurefesten Mykobakterien positiv ausfällt. Die nachgewiesenen Keime können demnach nicht nur Tuberkelbakterien sondern auch atypische Mykobakterien sowie harmlose Saprophyten sein; denn die Ähnlichkeit dieser Keime im mikroskopischen Bild und in der Farbreaktion ist zuweilen sehr frappant. Da die Saprophyten in der Natur weit verbreitet sind, können sie sehr leicht in den zu untersuchenden Harn oder in die zum Nachweis benutzten Farblösungen gelangen und das Vorhandensein von Tuberkelbakterien vortäuschen. Weitere Irrtumsmöglichkeiten liegen im Färbevorgang selbst begründet.

Diese Fehlerquellen lassen berechtigten Zweifel an der Zuverlässigkeit des Tuberkelbakteriennachweises mit Hilfe des Ziehl-Neelsen-Präparates und der Fluoreszenzmikroskopie aufkommen. Die einzige Möglichkeit eine sichere Unterscheidung zwischen den einzelnen Keimen zu treffen, besteht in der sorgfältigen Herstellung und richtigen Auswertung der Kulturen sowie in gezielten Tierversuchen. Es ist daher die Aufgabe der bakteriologischen Institute nach Möglichkeit alle Fehlerquellen auszuschalten und notfalls durch eine Typenbestimmung eine Differenzierung der einzelnen Mykobakterien durchzuführen. Der gesicherte Befund von Tuberkelbakterien bzw. anderer pathogener Mykobakterien ist von entscheidender Bedeutung, da das Ausscheiden von Tuberkelbakterien im Urin das einzige sichere Anzeichen einer frischen Nierentuberkulose darstellt.

Innerhalb von 3 Jahren konnten wir bei 1867 Patienten mit der Vermutungsdiagnose Urogenitaltuberkulose in 165 Fällen, - das sind etwa 8,8% - mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung und der Fluoreszenzmikroskopie säurefeste Stäbchen nachweisen. In dem Urin von 37 Kranken - das sind 2% der Gesamtzahl und 22,4% der Patienten mit positivem Ziehl-Neelsen-Präparat - befanden sich säurefeste Mykobakterien, die keine Tuberkelbakterien waren. Mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln konnten wir jedoch diese Keime leider nicht bakteriologisch weiter differenzieren. Auffällig war das starke Überwiegen des weiblichen Geschlechtes: 34 Frauen, 3 Männer. Damit konnten wir in etwa die Angaben von Jameson bestätigen, dass bei den Frauen weitaus häufiger säurefeste Stäbchen zu finden sind, die sich nicht als Tuberkelbakterien identifizieren lassen. Bei keinem unserer Patienten fanden wir in der Anamnese Angaben über einen nennenswerten tuberkulösen Krankheitsprozess. Die Meisten litten an einer mehr oder weniger schweren Cystitis. Ob bei unseren Kranken harmlose Saprophyten oder atypische Mykobakterien mit einer

gewissen Virulenz vorgelegen haben, wagen wir nicht zu entscheiden. Weitere genaue Untersuchungen müssen beweisen, dass auch im Urogenitalbereich, ebenso wie bei der Lunge, eine tuberkuloseähnliche Erkrankung auftreten kann, die durch ein menschenpathogenes Mykobakterium, wie zum Beispiel den Yellow-Bacillus, hervorgerufen wird. Aufgrund der Beobachtungen von Wood, Buhler und Pollak könnte man es fast annehmen. Dass die Untersuchungen über tuberkuloseähnliche Erkrankungen, hervorgerufen durch atypische menschenpathogene Mykobakterien, im Urogenitalbereich nicht auf dem gleichen Stand wie bei der Lunge stehen, ist vielleicht auf das weitaus weniger häufige Auftreten der Tuberkulose in diesem Bereich zurückzuführen.

Entscheiden darüber, ob säurefeste Stäbchen im Substrat als Krankheitserreger oder harmlose Saprophyten zu gelten haben, wird in erster Linie der klinische Befund; denn bakteriologische Eigenschaften wie Chromogenität, schnelles Wachstum und Fehlen von Virulenz für Versuchstiere sind nicht immer mit einer fehlenden Virulenz für den einzelnen Menschen gleichzusetzen. Bei den Kranken mit dem sicheren klinischen Bild einer floriden Urogenitaltuberkulose wird man daher ohne weiteres berechtigt sein, die tuberkulostatische Behandlung einzuleiten, wenn auch die Ergebnisse von Kultur und Tierversuch zur Diagnosesicherung noch nicht vorliegen. Daraus ergibt sich, dass eine enge Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Bakteriologen zum Wohle des einzelnen Patienten unbedingt erforderlich ist, um Fehldiagnosen von weittragender Bedeutung zu vermeiden.

In dieser Arbeit sollte ein Hinweis gegeben werden, wie sorgsam und kritikvoll der Nachweis von säurefesten Stäbchen im Urin bewertet werden muss. Man sollte sich immer vor Augen halten, welche seelischen und soziologischen Folgen es für einen Kranken, seine Familie und die Umwelt haben kann, wenn er meist aufgrund eines oder mehrerer positiver Ziehl-Neelsen-Präparate als "tuberkulös" bezeichnet und eventuell in ein Sanatorium geschickt wird, wo er Gefahr läuft, durch den täglichen Umgang mit Offentuberkulösen zusätzlich mit Tuberkelbakterien infiziert zu werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alvarez und Tavel: Arch. Physiol. norm. et path. 6, No. 7, 303 (1885)
2. Bacanu, C.: Zschr. f. Tuberkulose 76, 340 (1936)
3. Baldwin, E.R.: Am. Rev. Tuberc. 45, 756 (1942)
4. Bariéty, M., Gajdos, A., Gajdos-Torok, M. et J. Sifferlen:
Ann. Inst. Past. 93, 553 (1957)
5. Bell, J.C., Riemensnider, D.K.: Am. Rev. Tuberc. 76, 683 (1957)
6. Bergey's Manual of determinative bacteriology (1958)
7. Bender, W.: Dtsch. Med. Wschr. 48, 381 (1922)
8. Bent, M.J. and H.D. West: Am. Rev. Tuberc. 42, 815 (1940)
9. Bibus, B.: Wiener klin. Wschr. 69 (4), 64 (1957)
10. Braun, H. und G. Lebek: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 172, 519 (1958)
11. Bucher, C.J., Fetter, T.R.: Radiology 24, 160 (1935)
12. Buchert, H.D.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 161, 271 (1954)
13. Buckle, G., Tolhurst, J.C.: J. Path. a. Bact. 60, 93 (1948)
14. Buhler, V.B., Pollak, A.: Am. J. clin. Path. 23, 363 (1953)
15. Bunge, R. und A. Trautenroth: Fortschr. d. Med. 14, 889 (1896)
16. Citron, H.: Dtsch. Med. Wschr. 12, 322 (1919)
17. Czaplewsky, E.: Mü. Med. Wschr. 44, 1192 (1897)
18. Degommier, J.: Ann. Inst. Past. 92, 262 (1957)
19. Deist, H.: Zeitschr. f. urolog. Chir. 37, 353 (1933)
20. Dimtza, A. u. F. Schaffhausen: Z. urol. Chir. 35, 400 (1932)
21. Dukes, C.E.: Brit. Med. J. 4111, 799 (1939)
22. Durez, R.: Acta Urologica Belgica 25, 78 (1957)
23. Ehrlich, P.: Dtsch. Med. Wschr. Bd. II, Heft 19, 269 (1882)
24. Eichbaum, F.: Die tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Saproph...
Erg. Hyg. usw. 14, 82 (1933)
25. Eichbaum, F.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 127, 65 (1932)
26. Fechter, H.: Westdeutsche Ärztezeitung 23, 314 (1932)

27. Feldmann, W.H., Davies, R., Moses, H.E. and W. Andberg:
Am. Rev. Tuberc. 48, 82 (1943)
28. Gardborg, O., Borgen, L.O. und R. Svenkerud: Ann. paediatr. ferm. 3,
363 (1957)
29. Gasis, D.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 50, 111 (1909)
30. Goroku, Iwamae: Über die sog. Tuberkelbacillurie der Phthisiker.
Zbl. Bakt. 48 (1941)
31. Grethe, G.: Fortschritte der Medizin 14, 329 (1896)
32. Grill, E.: Z. f. Hyg. 127, 322 (1948)
33. Gütgemann: Beitr. klin. Chir. 182, 83 (1951)
34. Haag, F.E.: Zbl. Bakt. II. Abt. 71 (1926)
35. Hagemann, P.: Dtsch. Med. Wschr. 63(1), 514 (1937)
36. Hauduroy, P.: Derniers aspects du monde des mycobacteries,
Masson & Cie, Paris 1955
37. Hedvall, E.: 15. Internat. Tbc.-Kongress, Istanbul 1959
38. Hemlep, I.: Das deutsche Gesundheitswesen 12, Heft 9 (1957)
39. Hermann, W.: Dtsch. Med. Wschr. 64, 1354 (1938) siehe auch
S. Winkle Mikrobiol. und serolog. Diagnostik,
Fischer, Stuttgart 1955, Seite 289
40. Herr: Z. f. Hyg. usw. 38, 201 (1901)
41. Herr und Beninde: Z. f. Hyg. usw. 38, 152 (1901)
42. Hoess, H.: Mü. Med. Wschr. 97, 1045 (1955)
43. Jameson, E. M.: Surg. Gyn. 67, 56 (1938)
44. Karlinski, J.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 29, 521 (1901)
45. Kersten, H.E.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 51, 494 (1909)
46. Koch, R.: Berliner klin. Wschr. 19, 221 (1882)
47. Kraemer, H.J.: Urologia Internationalis 1(6), 39 (1955)
48. Kreiblich, H.: Zbl. Gyn. 79 (36), 1400 (1957)
49. Kröger, E. und A. Behling: Z. f. Hyg. usw. 129, 32 (1949)
50. Laabs, A.: Inaug. Diss., Freiburg i.B. 1894
51. Laser, H.: Mü. Med. Wschr. 43, 1191 (1897)

52. Lebek, G.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 174, 265 (1959)
53. Lebek, G.: Med. Mschr. 12, 39 (1958)
54. Lehmann, K.B. und R.O. Neumann: Bakt. Diagnostik Bd. 10, II. Teil (1899)
55. Lester, V.: Acta tbc. scandinav. 13, 251 (1939)
56. Levaditi, J.C., Pradhomme, R.O. et J. Augier: Ann. Inst. Past. 75, 217 (1948)
57. Lieberthal, F. und T.v. Huth: Surg. Gynec. u. Obst. 55, 440 (1933)
58. Lindemann, H.: Dermatol. Wschr. 29, 924 (1937)
59. Jensen, K.A.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 125, 222 (1932)
60. Lustgarten, S.: Wiener Med. Wschr. Bd. IV, Nr. 47 (1884)
61. Luz, K. und B. Meding: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 145, 500 (1940)
62. Maassen, W. und R. Schürmann: Z.f. Hyg. usw. 134, 656 (1952)
63. Mac Callum, P.: J. Path. and Bact. 60, 102 u. 116 (1948)
64. Marzinowsky, E.J.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 28, 39 (1900)
65. Mayer, Georg: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 26, 321 (1899)
66. Medlar, E.M. u. K.T. Sasano: Am. Rev. Tuberc. 10, 370 (1924-25)
67. Meissner, G.: Eigensch. d. unter INH-Behandl. der Patienten
sektion. Tuberkelbakt. Iber. Borstel 1956/57
68. Mendelsohn u.v. Leyden: Mü.Med. Wschr. 43 (14), 327 (1896)
69. Mitchison, D.A. and J.B. Selkon: 15. Internat. Tuberkulosekongress,
Istanbul 1959
70. Moeller, A.: Zbl. Bakt. I. Abt. 30, 513 (1901)
71. Moeller, A.: Dtsch. Med. Wschr. 24, 376 (1898)
72. Moretti, E.: Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 40, 578 (1907)
73. Neisser, M.: Westdeutsche Ärztezeitung 23, 349 (1932)
74. Norden, A. and F. Linell: Nature 168, 826 (1951)
75. Obé, G.: Z. f. Urologie 48, 162 (1955)
76. Odru, T.M. et H. Bieto: Presse med. 60-61, 650 (1940)
77. Oricchio, D.: Ann. Ist. Forlanini 4, 843 (1940)
78. Pappenheim, A.: Berliner klin. Wschr. 37, 809 (1898)

79. Petri: Arb. aus dem kaiserl. Ges. 14, Heft 1 (1898)
80. Pinner, M.: Am. Rev. Tuberc. 32, 424 (1935)
81. Pollak, A. and V.B. Buhler: Am. Rev. Tuberc. 71, 74 (1955)
82. Rabinowitsch, L.: Z. f. Hyg. usw. 37 (1901)
83. Rabinowitsch, L.: Dtsch. Med. Wschr. 26, 257 (1900)
84. Rabinowitsch, L.: Z. f. Hyg. usw. 26, 90 (1897)
85. Rieder, R.: Schweizer Med. Wschr. 4, 73 (1931)
86. Rolly: Mü. Med. Wschr. 54, 1513 (1907)
87. Rosenbach, O.: Dtsch. Med. Wschr. 17, 485 (1891)
88. Ross, J.C., Gow, J.G. and C.A. St. Hill: Brit. Med. J. 4816, 901 (1953)
89. Runyon, E.H.: 15. Intern. Tuberkulosekongress, Istanbul 1959
90. Schern, K. u. H. Dold: Arb. aus dem kaiserl. Ges. 38, 217 (1911)
91. Schütz, F. u. H. Krause: Klin. Wschr. 22. Jg., S. 520 (1943)
92. Schuster, G.: Dtsch. Med. Wschr. 36, 1806 (1910)
93. Sickinger, W.: Dtsch. Z. Chir. 253, 752 (1940)
94. Sievers, O.: Acta path. scandinav. 93, 422 (1952)
95. Stefansky, W.K.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 33, 481 (1902)
96. Tarshis, M.S. and A.W. Frisch: Am. Rev. Tuberc. 65, 278 (1952)
97. Tarshis, M.S.: Am. J. of Public Health 45, 1157 (1955);
Am. Rev. Tuberc. 74, 84 (1956)
98. Timpe, A. and E.H. Runyon: J. Labor. and clin. Med. 44, 202 (1954)
99. Trompke, R. u. E. Kröger: Langenbecks Archiv f. klin. Chir. 271, 1 (1952)
100. Tsuge, Y.: Z. f. Tbc. 81, 39 (1938)
101. Weber, A.: Arb. aus dem kaiserl. Ges. 19, 251 (1902)
102. Wells, A.Q., Agius E. and N. Smith: Am. Rev. Tuberc. 72, 53 (1955)
103. Wilbolz, H.: Mü. Med. Wschr. 81 (2), 1012 (1934)
104. Wilbolz, H.: Handbuch der Urologie, Bd. IV, 1 : Die Tbc. der Hamorgane, Berlin 1927
105. Wolinski, E., Smith, M.M., Mitchell, R.S. and E. Steenken: Am. Rev. Tuberc. 75, 180 (1957)

106. Wood, L.E., Buhler, V.B. and A. Pollak: Am. Rev. Tuberc. 73, 917
(1956)
107. Yegian, D.: Am. Rev. Tuberc. 42, 70 (1940)

Herrn Professor Dr. F. MAY sei an dieser Stelle
recht herzlich für die Überlassung des Themas
gedankt.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Oberarzt Dr. H.
SACHSE für die freundliche Unterstützung und
Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Ich, Ursula Elisabeth Ackermann, wurde am 8. April 1936 in Pirmasens geboren, als Tochter der Eheleute Karl Ackermann und Luise, geb. Zehfuss. Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschule in Pirmasens. Nach bestandener Aufnahmeprüfung absolvierte ich von 1946 - 1955 das Städt. Neusprachliche Gymnasium in Pirmasens und legte am 24. Februar 1955 die Reifeprüfung ab. Daraufhin entschloss ich mich zum Studium der Medizin.

Vom Sommersemester 1955 bis zum Sommersemester 1957 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und beendete meine vorklinischen Studien mit bestandener ärztlicher Vorprüfung am 26. Juli 1957.

Mein klinisches Studium begann ich im Wintersemester 1957/58 an der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck. Im Sommersemester 1958 studierte ich an der Heidelberger Universität. Vom Wintersemester 1958/59 bis zum Sommersemester 1960 war ich an der Medizinischen Fakultät in München immatrikuliert. Nach Beendigung meines 11. Studiensemesters meldete ich mich zur ärztlichen Prüfung, die ich am 12. Januar 1961 erfolgreich abschliessen konnte.

